



18+

ISSN 1727-2378 (Print)
ISSN 2713-2994 (Online)
journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU
CARDIOMETABOLIC
MEDICINE**

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 4 (2023)

MOKRYSHEVA, N.G.

For an interview
with an associate member
of the Russian Academy
of Science, Director
of the National Medical
Research Centre
for Endocrinology
see pages 4–6

Мокрышева Наталья Георгиевна

Интервью с членом-
корреспондентом РАН,
директором Национального
медицинского
исследовательского
центра эндокринологии
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 22, № 4 (2023)



Аметов Александр Сергеевич

д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Уважаемые читатели!

Сахарный диабет является наиболее острым вызовом всему мировому сообществу, и борьба с ним — это приоритетная задача национальных систем здравоохранения во всем мире. По данным мировой статистики, каждые 5 секунд в мире умирает один пациент от причин, ассоциированных с сахарным диабетом. В 2021 году от него умерли 6,7 млн человек.

Возникает естественный вопрос: почему, несмотря на успехи, достигнутые нами в снижении уровня гликированного гемоглобина и в целом в гликемическом контроле, мы глобально проигрываем войну против сахарного диабета?

В настоящее время существует реальная необходимость тщательного изучения многих факторов и механизмов, лежащих в основе развития этого заболевания.

Накоплено много доказательств, свидетельствующих, что окружающая среда на ранних этапах жизни и особенно питание играют важную роль в возникновении и прогрессировании целого ряда метаболических заболеваний — ожирения, сахарного диабета 2 типа и т. д. В ходе внутриутробного развития происходит так называемое метаболическое программирование. Различные пертурбации во время этого критического периода могут затем в самые разные периоды жизни негативно влиять на формирование, организацию и рост органов и тканей.

Известно, что сахарный диабет — тяжелое хроническое заболевание, и, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, на его примере отлично видно отношение государства и общества к проблеме хронических болезней. Особо следует отметить, что, хотя хронические заболевания не излечиваются полностью, важнейшей задачей системы здравоохранения является максимально возможное повышение качества жизни человека.

В связи с этим чрезвычайно актуальной становится необходимость переориентации существующей системы оказания медицинской помощи, в основу которой должны быть положены следующие принципы:

- пациенты с хроническими заболеваниями должны наблюдаться в течение всей жизни, что фактически определяет долгосрочные перспективы в отношении исходов, ожиданий, осложнений и затрат;
- наличие хронического заболевания необходимо учитывать не только в системе оказания медицинской помощи, но и во всех сферах жизнедеятельности — в школе, на работе, дома, в отпуске и во время отдыха, и так как система оказания медицинской помощи обладает научной базой, нужной для лечения хронических болезней, она должна выполнять роль лидера других социальных систем в развитии и повышении эффективности лечения;
- лечение хронических заболеваний является не только задачей системы оказания медицинской помощи, но и функцией повседневной жизни пациента и его семьи, поэтому усилия, прилагаемые системой здравоохранения, должны соответствовать культурным традициям той среды, в которой существует человек;
- поскольку основные решения по лечению хронического заболевания принимаются пациентом и его семьей, то ответственность за процесс лечения и его последствия лежит в основном на них, и здесь особенно важно подчеркнуть необходимость специального образования и поддержки в принятии решений со стороны медицинского персонала;
- эффективное долгосрочное лечение хронических болезней требует сочетания разнообразных знаний и опыта, а следовательно, создания группы лиц с различными компетенциями — команды, которая подготовлена для совместной работы, но в то же время пациент и его семья являются полноправными членами этой команды;
- разделение ответственности за эффект лечения между всеми членами команды диктует серьезную необходимость информирования пациентов обо всех аспектах их состояния, а также о воздействии болезни на их жизнь;
- пациент с хроническим заболеванием и его семья должны пройти курс обучения, которое включает в себя приобретение знаний, мотивацию и поддержку, развитие усилий, навыков и понятийной структуры, облегчающей непрерывное применение вновь приобретенных знаний.

Все вышесказанное диктует необходимость создания новой субспециальности — кардиометаболической диабетологии, объединяющей знания, навыки и умения терапевтов, кардиологов, нутрициологов, нефрологов, невропатологов, гепатологов, реабилитологов. Капитаном сборной команды, несомненно, должен быть эндокринолог-диабетолог.

Считаю необходимым подчеркнуть обязательное участие в команде самого пациента, мотивированного на эффективное и безопасное управление хроническим заболеванием и разделяющего с медицинским персоналом ответственность за результат!

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 2021 — 0,669

Главный редактор выпуска «Доктор.Ру»
Том 22, № 4 (2023)

Аметов А.С., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Авзалетдинова Д.Ш., к. м. н.

Боровкова Н.Ю., д. м. н., доцент

Киселева Т.П., д. м. н.

Маркова Т.Н., д. м. н.

Мартirosян Н.С., к. м. н.

Мисникова И.В., д. м. н.

Моругова Т.В., д. м. н., профессор

Овсянникова А.К., д. м. н.

Трошина Е.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

Халимов Ю.Ш., 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

Шеф-редактор

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

Ответственный секретарь

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

Литературный редактор

Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Дизайнер-верстальщик

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

Фото

на первой обложке, второй 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. XXII, ком. 1, оф. 62.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Общество с ограниченной
ответственностью «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.
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413;

на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 12.07.2023

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: ~ 35 000 адр.

Доктор.Ру

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 22, № 4 (2023)

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 Член-корреспондент РАН Мокрышева Н.Г.: «...эндокринное здоровье является залогом здоровья всего организма»

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- 7–17 Оценка сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин
Веретюк В.В., Цыганкова О.В., Аметов А.С.
- 18–23 Адипоцитокينات сквозь призму метаболических фенотипов человека
Алфёрова В.И., Мустафина С.В.
- 24–28 Основные принципы дифференциальной диагностики типов сахарного диабета у лиц молодого возраста
Овсянникова А.К., Галенок Р.Б., Рымар О.Д.
- 29–35 Сахарный диабет в исходе заболеваний поджелудочной железы — недостающее звено между сахарным диабетом 1 и 2 типов
Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Ерохина А.Г., Амикишиева К.А.
- 36–39 Особенности нарушений пищевого поведения у больных сахарным диабетом 2 типа
Демичева Т.П., Смирнова Е.Н.
- 40–46 Влияние дапаглифлозина на жировой и углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа
Гоголева С.П., Аметов А.С., Шабалина А.А.
- 47–52 Метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением
Мишарова А.П., Кондратьева Л.В., Короткова Т.Н.
- 53–58 Коррекция метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с помощью ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа
Жигарева А.В., Аметов А.С., Шарафетдинов Х.Х., Пашкова Е.Ю.
- 59–63 Сахарный диабет в исходе хронического панкреатита: особенности течения и терапии
Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Амикишиева К.А., Гаджиев В.Р.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 64–69 Пролактин как фактор, влияющий на течение новой коронавирусной инфекции: обзор литературы
Воевода С.М., Рымар О.Д.
- 70–76 Уровни регуляторных Т-лимфоцитов и В-клеток у пациенток с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии
Дудина М.А., Догадин С.А., Савченко А.А., Беленюк В.Д., Маньковский В.А., Борисов А.Г.
- 77–83 Ревматологические маски гипотиреоза
Михалкова Д.Ю., Витебская А.В.

Doctor.Ru

CARDIOMETABOLIC MEDICINE

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 4 (2023)

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Associate member of the RAS N.G. Mokrysheva:** "...endocrine health is a key to health of all your body"

CARDIOMETABOLIC MEDICINE

- 7–17 **Evaluation of a Cardiovascular Risk in Young Men**
V.V. Veretyuk, O.V. Tsygankova, A.S. Ametov
- 18–23 **Adipocytokines Through the Prism of Human Metabolic Phenotypes**
V.I. Alferova, S.V. Mustafina
- 24–28 **Key Principles of Differential Diagnosis of Diabetes Mellitus Types in Young Patients**
A.K. Ovsyannikova, R.B. Galenok, O.D. Rymar
- 29–35 **Diabetes Mellitus Outcome in Pancreatic Diseases the Missing Link between Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus**
A.S. Ametov, E.Yu. Pashkova, A.G. Erokhina, K.A. Amikishieva
- 36–39 **Features of Eating Disorders in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**
T.P. Demicheva, E.N. Smirnova
- 40–46 **Effect of Dapagliflozin on Fat and Carbohydrate Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**
S.P. Gogoleva, A.S. Ametov, A.A. Shabalina
- 47–52 **Metabolic Effects of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity**
A.P. Misharova, L.V. Kondratieva, T.N. Korotkova
- 53–58 **Correction of Metabolic Disorders in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using a Type 2 Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitor**
A.V. Zhigareva, A.S. Ametov, H.H. Sharafetdinov, E.Yu. Pashkova
- 59–63 **Diabetes Mellitus Secondary to Chronic Pancreatitis: Aspects of Clinical Course and Management**
A.S. Ametov, E.Yu. Pashkova, K.A. Amikishieva, V.R. Gadzhiev

ENDOCRINOLOGY

- 64–69 **Prolactin as a Factor Influencing the Course of a New Coronavirus Infection: a Literary Review**
S.M. Voevoda, O.D. Rymar
- 70–76 **The Levels of Regulatory T Lymphocytes and B Cells in Patients with Graves' Disease after Thyroidectomy**
M.A. Dudina, S.A. Dogadin, A.A. Savchenko, V.D. Belenyuk, V.A. Mankovsky, A.G. Borisov
- 77–83 **Rheumatological Masks of Hypothyroidism**
D.Yu. Mikhalkova, A.V. Vitebskaya

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 (2021): 0.669

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Vol. 22, No. 4 (2023)

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

Science Editors:

Avzaletdinova, D.Sh., Candidate of Medical Sciences
Borovkova, N.Yu., Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

Kiseleva, T.P., Doctor of Medical Sciences

Markova, T.N., Doctor of Medical Sciences

Martirosyan, N.S., Candidate of Medical Sciences

Misnikova, I.V., Doctor of Medical Sciences

Morugova, T.V., Professor, Doctor of Medical Sciences

Ovsyannikova, A.K., Doctor of Medical Sciences

Troshina, E.A., Professor, Doctor of Medical Sciences,

Corresponding Member of the Russian Academy

of Sciences

Khalimov, Yu.Sh., 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

Managing Editor

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, second cover and 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 F577-84069 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. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription index of the journal in the United Catalogue "The Russian Press":

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 12.07.2023

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. 35 000 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
Аксёнова В.А., 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
Арьков 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
Канцовой 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
Малявин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартынов А.И., академик РАН, 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
Ревакина 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
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьников А.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
Щербакова 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

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
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
Fatkulkin, 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
Kantsevoev 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
Konduyina, 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
Malferteiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, 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
Podchernyayeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protseenko, 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
Tohr 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

«...эндокринное здоровье является залогом здоровья всего организма»



Мокрышева Наталья Георгиевна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой персонализированной и трансляционной медицины. Автор более 250 научных публикаций в российских и зарубежных журналах, в том числе 2 монографий; 15 патентов РФ на изобретения и 4 методических пособий. Под ее руководством защищены 2 докторские и 8 кандидатских диссертаций.

Член Европейского эндокринологического общества, Медицинского общества по лечению нейроэндокринных опухолей, Российской и Международной ассоциаций по остеопорозу.

Награждена Почетной грамотой Минздрава России за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд, Почетной грамотой РАН за добросовестный труд, высокий профессионализм и большой личный вклад в борьбу с коронавирусной инфекцией COVID-19.

“...endocrine health is a key to health of all your body”

An interview with **Natalia Georgievna Mokrysheva**, an associate member of the Russian Academy of Science, Director of the National Medical Research Centre for Endocrinology.

Natalia Georgievna told us how her family had impacted her choice of profession and how I.I. Dedov, an academician of the Russian Academy of Science, helped her become a doctor and a scientist. Also, she provided some piece of advice for young scientists to listen to themselves when choosing their major and unlocked the secret of how to manage to do everything.

The interview details the developments conducted by the National Medical Research Centre for Endocrinology: technologies for cell cultivation for patients and attempts to create 3D live models of tumours for studies of various drugs. The technology for cell programming and genome editing in endocrine oncology has been put in practice. The Centre has a fundamental experimental endocrinological scientific framework.

Professor Mokrysheva focused her attention on one of the most essential issues — cardiometabolic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. Last year, the Centre for Metabolic Disorders and Obesity in Children and Adults was opened, making it possible to treat the problem of obesity in its entirety.

— **Уважаемая Наталья Георгиевна, Вы из семьи врачей. Как это повлияло на Ваш выбор профессии и кто были Ваши первые учителя?**

— Семья оказала серьезное влияние на мой выбор, потому что в моем роду несколько поколений медицинских работников, врачей, ученых, я выросла в академической среде. Я гордилась моими родными, которые помогали людям, приносили пользу, хотела быть

похожей на них. И во время учебы в институте у нас были замечательные преподаватели, на которых я равнялась.

Сразу после института мне посчастливилось попасть в Эндокринологический центр, в то время его уже возглавлял Иван Иванович Дедов. Это и определило мое будущее, потому что рядом был врач с большой буквы. Но я прошла очень долгий путь. Я знаю весь внутренний процесс работы в федераль-

ном учреждении, я была и заместителем главного врача, и главным врачом, и исполнительным директором, и организовывала филиал с нуля. Мне повезло, что я приобрела такой ценный опыт.

— **Вы сразу выбрали эндокринологию как специальность?**

— В эндокринологию меня привело стремление разбираться во всех тонкостях. Мне нужно понимать весь процесс,

эндокринные основы. Именно они, как я с каждым годом все больше убеждаюсь, являются базой для функционирования всех систем, всех клеток организма. Нарушения или колебания в эндокринной системе, даже мельчайшие, отражаются на состоянии здоровья той или иной системы органов. Я глубоко убеждена, что эндокринное здоровье является залогом здоровья всего организма.

— Какой совет Вы бы дали молодым специалистам и студентам, которые только ищут свой путь? Как правильно его выбирать? Нужно ли прислушаться к себе?

— Да, нужно. Как бы ни был молод человек, у него часто уже есть ощущение, где он может принести больше пользы и достичь более полной самореализации. Конечно, стоит прислушиваться и к мнению уважаемых педагогов. Я, находясь на распутье в конце учебы, пришла к Николаю Дмитриевичу Юшуку. Мы с ним разбирали, к чему я имею большую склонность, и в конце разговора приняли решение, что мне нужно идти в эндокринологию.

— На Вас лежит огромная ответственность руководителя крупнейшего эндокринологического центра нашей страны. Как Вам удастся управлять таким большим коллективом? Расскажите, пожалуйста, о самых интересных научных исследованиях, которые ведутся сейчас в центре.

— Вся работа руководителя строится на работе коллектива. Мне посчастливилось принять эстафету от Ивана Ивановича Дедова, который создал фантастический коллектив с уникальными специалистами.

Наш центр вошел в перечень центров мирового уровня, государство поддержало нашу инициативу создания фундаментальной экспериментальной эндокринологической научной базы, и теперь в центре есть прекрасная лаборатория, есть целые профильные институты, которые занимаются отдельными направлениями эндокринологии. В Национальный центр эндокринологии стекается информация о пациентах со всей страны, поэтому два года назад был образован новый отдел эпидемиологии, где собираются все регистры.

В последние годы появился целый ряд подразделений, призванных трансформировать ту ценную информацию, которая у нас собрана, и приводить ее в соответствие современным подходам к медицине.

Сейчас медицина проходит новый этап развития, внедряется персонализированный подход к каждому пациенту. Стало возможным вырастить уникальных специалистов-клиницистов, владеющих к тому же методами генетики, знающих, как создавать из патологически нездоровой клетки пациента здоровую и моделировать разработку целевых препаратов конкретно для такого нарушения.

Мы находим различные генетические мутации, создаем панели генов для тестирования детей и взрослых, которые приходят к нам с редкими заболеваниями. Наши специалисты могут буквально в течение недели поставить им диагноз. В Национальном центре эндокринологии выращивают клетки для пациентов, создают модели опухолей различных эндокринных желез. Действие разных препаратов можно испытывать на таких трехмерных живых моделях, на конкретных клетках, а не на животных и людях, и отбирать препараты, к которым чувствительны клетки конкретного больного.

Кроме того, на наш центр Минздравом возложена функция курации регионов. Мы постоянно ездим по стране и общаемся с нашими коллегами на местах. Стараемся помочь им максимально погрузиться во все самые современные технологии, разбираем с ними уникальные случаи или отрабатываем клинические рекомендации.

«... с использованием геномного редактирования и программирования клеток в ближайшем будущем мы сможем лечить мутацию»

— Вы инициатор и организатор внедрения технологии программирования клеток и геномного редактирования в онкоэндокринологии. Чем обусловлен Ваш интерес? Чего удалось достичь и что намечено в будущем?

— Это очень интересные методики, которые позволяют нам планировать повышение качества и продолжительности жизни пациентов с тяжелыми эндокринными заболеваниями. Уже известно, что сахарный диабет (СД) предрасполагает к развитию заболева-

ний сердечно-сосудистой системы, различных осложнений, и мы стараемся их не только лечить, но и предупреждать. Будучи нейроэндокринологом и имея большой опыт в онкоэндокринологии, я, работая с больными с опухолями околощитовидных желез, сфокусировала в определенный момент свое внимание на самой тяжелой категории пациентов.

У таких больных развивается множество опухолей в различных эндокринных железах, помимо околощитовидных желез, и неэндокринных. Удалив опухоль из околощитовидной железы, мы можем излечить пациента от гиперпаратиреоза, но не остановим развитие других опухолей в организме. Поэтому мы стремимся разработать для них методы помощи. Думаю, что с использованием геномного редактирования и программирования клеток в ближайшем будущем мы сможем лечить мутацию.

Кроме того, благодаря передовым технологиям можно предупредить развитие подобных опухолей. Мы разработали целый алгоритм, чтобы на ранних этапах максимально быстро выявлять, если ли у человека мутация.

Вести таких больных очень непросто, в определенных случаях требуется удаление всех пораженных эндокринных органов. А опухоли эндокринных органов отличаются от других злокачественных новообразований. Они несут в себе характеристики и злокачественности, и нарушения гормональной секреции. После удаления органа, пораженного раком или даже доброкачественным образованием, пациент зачастую лишается гормонов этой железы. В ряде ситуаций уже используется заместительная гормонотерапия, а в ряде ситуаций она не разработана или не может полноценно возмещать все необходимое человеку. Наша задача — вырастить для человека с мутацией здоровую околощитовидную железу и трансплантировать ее, чтобы организм сам вырабатывал паратиреоидный гормон без рисков рака.

— Велика ли дистанцированность ученых Национального эндокринологического центра от рядовых врачей-эндокринологов нашей страны?

— Территориальные особенности России, разумеется, накладывают отпечаток на скорость распространения научных достижений. Но эндокринологическое сообщество всегда было очень сплоченным. К сожалению, эндокринологов не хватает на всех пациентов, имеющих эндокринные заболевания.

Сейчас в основном исходят из расчета числа больных СД, но ведь есть еще множество людей с другими эндокринными заболеваниями.

За последние три года благодаря интернет-технологиям появилась возможность общения с коллегами не только в рамках конференций и конгрессов, но и в виде периодических дистанционных совещаний. Реализуется также огромное количество образовательных программ с использованием дистанционных технологий.

— Расскажите, пожалуйста, о кардиометаболических рисках при СД 2 типа у взрослого населения нашей страны. Один из таких факторов — ожирение. Каким образом можно на него повлиять?

— Большинство осложнений, развивающихся у пациентов с СД 1 и 2 типа, — это сердечно-сосудистые заболевания. Причины смерти 40–50% пациентов с СД — сердечно-сосудистые события: инфаркты, инсульты. Наша задача — снизить риски развития таких заболеваний.

По результатам отечественных и зарубежных исследований, к возникновению сердечно-сосудистых осложнений предрасположены прежде всего пациенты с избыточной массой тела. Как показывает наш опыт, основные причины ожирения — неправильный образ жизни и отсутствие внимания государства к качеству информации тех производителей, которые нас кормят, рекомендуют нам принимать больше препаратов. Доля наследственных, генетически обусловленных заболеваний, приводящих к ожирению, очень невелика.

В прошлом году мы открыли Центр борьбы с метаболическими нарушениями и ожирением. Действует школа против ожирения для взрослых, но мы работаем и с детьми. А новый центр соединил в себе все практики наших институтов. К нам стали приходить семьями. Мы разработали программу работы в семье: когда у ребенка уже есть избыточная масса или ожирение, начинаем работать с родителями. В большинстве случаев и родители имеют избыточную массу, в семье есть вредные привычки, неправильная культура питания, мало-подвижный образ жизни.

— Как Вы думаете, что ждет человечество в ближайшем будущем в связи с развитием эндокринологии?

— Можно сказать, что развитие эндокринологии — это ключ к победе над

старением и увеличению продолжительности жизни. Я надеюсь, что уже в ближайшие 20 лет у нас будут отработаны методы и алгоритмы продления жизни за счет сохранения функционирования эндокринной системы. Это даст возможность продлить и действительно улучшить жизнь пациентов с различными заболеваниями эндокринной системы.

Например, еще 100 лет назад, когда у ребенка выявляли СД, то он был обречен. С открытием инсулина постепенно прогноз выживаемости этих детей улучшался. Сейчас, вводя препарат, мы даже можем моделировать физиологическую секрецию инсулина, имитировать работу поджелудочной железы. Продолжительность жизни пациентов с СД 2 типа равна популяционной, а с СД 1 типа приближается к таковой.

«Наша задача в рамках федерального проекта СД — восстановить сеть кабинетов диабетической стопы по всей стране»

— Хотелось бы коснуться и темы взаимодействия эндокринологов-терапевтов и эндокринологов-хирургов при лечении диабетической стопы, потому что в регионах это просто бич. Бытует мнение, что с такой проблемой нужно отправляться за рубеж, там дорастант стопу и с костью правильно поработают. Какова сейчас квалификация наших хирургов? Насколько хороша у нас помощь диабетикам при проблемах с диабетической стопой?

— Квалификация специалистов Национального центра эндокринологии самая высокая. Мы минимизировали высокие ампутации и ампутации как таковые, потому что у нас работают уникальные сосудистые хирурги, которые прежде всего занимаются профилактикой гангрены. В случаях с диабетической стопой очень важно быстрое реагирование, как можно более раннее выявление проблемы.

В регионах, к сожалению, этого нет. В ходе реализации федеральной программы, закончившейся в 2012 году, посвященной организации службы по диабету, создавались кабинеты диабетической стопы и диабетологические

центры. Но за последующие 10 лет они были расформированы.

Специалистов не хватает, и уменьшает их приверженность к данной работе то, что это очень тяжелая категория пациентов. Прямо в момент появления первого симптома, первого намека на поражение стопы сразу нужно отправлять больного на диагностику, чтобы протектировать сосуды, восстанавливать кровообращение, подобно тому, как делают при сердечно-сосудистых экстренных событиях.

Наша задача в рамках федерального проекта СД — восстановить сеть кабинетов диабетической стопы по всей стране. Необходимо создать региональные эндокринологические точки — опорные центры в каждом регионе, и в каждом таком центре должен быть кабинет диабетической стопы одновременно со школой диабета, кабинетом офтальмолога (чтобы профилировать слепоту).

Но, конечно, должна более грамотно работать и амбулаторная служба. Сейчас акцент сделан на стационарное звено. Эндокринологических коек в стране достаточно, но туда попадают больные уже с очень тяжелыми осложнениями эндокринных заболеваний. А мы должны сфокусировать внимание на профилактике. Пациент с СД или другим эндокринным заболеванием раз в год или хотя бы раз в три года должен обязательно проходить обследование и скрининг всех рисков.

Мы надеемся, что в рамках программы СД нам удастся экстраполировать этот опыт во все регионы с учетом особенностей каждого из них. Но в каждом регионе необходима такая опорная точка, куда пациент с эндокринной проблемой, с СД может прийти в любой момент.

— Как Вам удастся все успевать? Есть ли у Вас какой-то секрет?

— Успеваю я, конечно, не все, что хотела бы. Однако у меня есть собственный алгоритм эффективности. Я занимаюсь только теми делами, у которых вижу свет в конце туннеля. И иду к цели только той, которую я уже представила себе и действительно понимаю, как к ней прийти. Но, разумеется, эффективность руководителя всегда основана на эффективности команды коллег, и мои замечательные сотрудники помогают мне в реализации всех дел — это тоже залог успешности.

*Специально для Доктор.Ру
Антониади Е.Г.*

Оценка сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин

В.В. Веретюк¹, О.В. Цыганкова^{1, 2} ✉, А.С. Аметов³

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Новосибирск

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; Россия, г. Новосибирск

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть актуальные шкалы оценки сердечно-сосудистого риска, применимые для популяции мужчин молодого возраста (до 45 лет).

Основные положения. Распространенные шкалы оценки сердечного риска вовлекают в основном лиц в возрасте 40 лет и старше, что затрудняет прогнозирование развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста и, следовательно, может приводить к низкой эффективности профилактических мероприятий в данной возрастной группе. В статье рассматриваются калькуляторы сердечно-сосудистого риска, которые могут быть применимы для молодых лиц, с обзором их основных характеристик, преимуществ и перспектив использования в клинической практике.

Заключение. Наиболее удобными для практической работы являются шкалы оценки риска QRISK3 и Mayo Clinic Heart Disease Calculator. Их использование ограничено в связи с размещением калькуляторов на англоязычных ресурсах. Актуальной представляется валидация данных шкал на российской популяции молодых лиц.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, оценка риска, молодые мужчины, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Для цитирования: Веретюк В.В., Цыганкова О.В., Аметов А.С. Оценка сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин. Доктор.Ру. 2023;22(4):7–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17

Evaluation of a Cardiovascular Risk in Young Men

V.V. Veretyuk¹, O.V. Tsygankova^{1, 2} ✉, A.S. Ametov³

¹ Novosibirsk State Medical University; 52 Krasny Ave, Novosibirsk, Russian Federation 630091

² Scientific and Research Institute of General and Preventive Medicine — a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences; 90A Olgi Zhilinoi St., Novosibirsk, Russian Federation 630005

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

ABSTRACT

Aim: To review the current scales for the evaluation of a cardiovascular risk in young men (under 45 years of age).

Key Points. The common cardiovascular risk evaluation scales are used mostly for subjects of over 40 years of age, thus complicating the prognosis of cardiovascular disorders in young people and, therefore, can result in low efficiency of preventive measures in this age group. The article describes cardiovascular risk calculators that can be used for young people, and their properties, advantages and possible use in clinical practice.

Conclusion. The most useful for practical settings are QRISK3 and Mayo Clinic Heart Disease Calculator. Their use is limited since these calculators are in English. Validation of these scales in Russian young people is essential.

Keywords: cardiovascular risk, risk evaluation, young men, cardiovascular disorder prevention.

For citation: Veretyuk V.V., Tsygankova O.V., Ametov A.S. Evaluation of a Cardiovascular Risk in Young Men. Doctor.Ru. 2023;22(4):7–17. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17

Последние десятилетия отметились активными мерами, направленными на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности: разработаны и регулярно обновляются клинические рекомендации по артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, кардиоваскулярной профилактике и т.д. Однако анализ возрастных показателей демонстрирует тревожные тенденции в популяции лиц молодого возраста. Так, согласно статистике острых инфарктов миокарда (ИМ), в США доля пациентов в возрасте 35–54 лет возросла с 27% в 1995 г. до 32% в 2014 г. ($p = 0,002$) [1]. В базе данных российского Регистра острого ИМ в 2005–2007 гг. доля лиц молодого

возраста (до 45 лет) составила 4,3% с уровнем летальности в данной возрастной категории 14%, в 2012–2014 гг. — 5,7% и 12,8% соответственно без существенного отличия от аналогичного показателя в 2005–2007 гг. ($p = 0,7$), причем 90% пациентов были мужского пола [2].

Во многом подобная статистика объясняется высокой распространенностью основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) уже в молодом возрасте. По данным ЭССЕ-РФ-2, АГ встречалась у 49,1% мужчин в возрасте 25–64 лет, причем в возрастной группе 25–34 года этот показатель составлял 25,5%, а в группе 35–44 года — 44,7% с возрастанием распространенности

✉ Цыганкова Оксана Васильевна / Tsygankova, O.V. — E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

относительно 2012–2013 гг. (данные ЭССЕ-РФ-1) [3]. Кроме того, 14,3% мужчин в возрасте 25–34 года имеют ожирение по индексу массы тела (ИМТ), и этот показатель неуклонно растет с возрастом, достигая 36,3% к 55 годам [4]. Среди мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД2) как стратегической точкой сердечно-сосудистого континуума доля пациентов в возрасте 20–44 года составляет 4,9%, однако в следующей за ними возрастной группе 45–65 лет возрастает уже до 45,6% [5]. Именно из этой когорты пациентов с гипергликемией будет формироваться фенотипический кластер тучных пациентов с метаболическими нарушениями и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса, у которых наблюдается наихудшее расслабление левого желудочка, ассоциированное с риском сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН, практически равным таковому у пожилых коморбидных пациентов с систолической дисфункцией (ОР = 2,4 [95% ДИ 1,4–3,9] и ОР = 2,8 [95% ДИ 1,6–4,8] соответственно) [6].

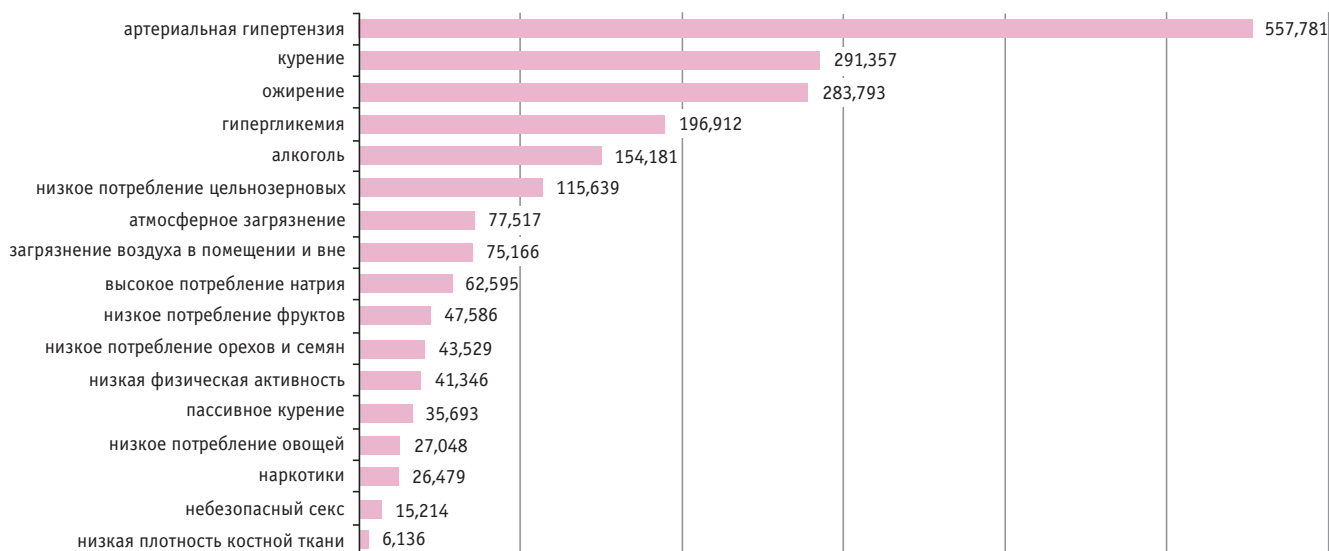
Сходные тенденции эскалации распространенности факторов риска ССЗ среди лиц молодого возраста наблюдаются и за рубежом. Так, в США в 2009–2020 гг. в возрастной когорте 20–44 года возросла частота СД2 с 3,0% до 4,1%, ожирения — с 32,7% до 40,9%, АГ — с 9,3% до 11,5% [7]. В то же время коронарная смертность с 1979 по 2011 г. снизилась в целом на 68%, отмечались существенные различия в темпах ее снижения между лицами старше 65 лет, у которых величина ежегодного снижения смертности почти удвоилась и составила 4,4–5,0%, и лицами моложе 55 лет, где темпы ежегодного снижения были ниже в 2 раза (1,0–1,8%) [8].

Такая динамика может быть связана как с недооценкой факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) в этой возрастной группе, так и с пассивной тактикой выявления ССЗ. Современное поколение молодых людей живет в необычной среде, которая претерпевает серьезные социальные, экономические, технологические изменения, сказывающиеся на характере питания, физической активности,

уровне психоэмоционального стресса, социально-экономическом положении, что диктует необходимость своевременной и объективной оценки ССР уже в молодом возрасте. Тревогу вызывает снижение доли лиц, приверженных здоровому образу жизни (ЗОЖ), который в 2019 г. экспертами Федеральной службы государственной статистики (Росстат) был определен как отсутствие курения, потребление овощей и фруктов ежедневно не менее 400 г, адекватная физическая активность (≥ 150 мин умеренной либо ≥ 75 мин интенсивной физической нагрузки в неделю), потребление соли не более 5 г/сут, употребление алкоголя не более 168 г чистого этанола в неделю для мужчин и не более 84 г в неделю для женщин¹. Степень приверженности ЗОЖ оценивается как высокая при наличии всех перечисленных компонентов либо как удовлетворительная при отсутствии курения и при этом отсутствии одного из других компонентов ЗОЖ. По данным Росстата, лиц с высокой приверженностью ЗОЖ насчитывалось 12% в 2019 г. и 7,2% в 2022 г.² Множественное сочетание факторов риска приводит к росту бремени хронических неинфекционных заболеваний и, в конечном итоге, к преждевременной смерти, однако вклад различных факторов риска отличается для лиц молодого возраста и для всего населения в целом (рис. 1, 2) [9, 10].

Оценка риска ССЗ дает возможность спрогнозировать их бремя в разных группах населения, спланировать своевременные меры профилактики как на индивидуальном, так и на популяционном уровне, а также способствует выработке политики общественного здравоохранения в отношении кардиоваскулярной профилактики с учетом вклада разных факторов риска. В частности, было продемонстрировано, что наиболее значимой детерминантой профилактического поведения у пациентов с АГ является информированность о сути заболевания и его профилактике [11]. Таким образом, рискометрия — важный инструмент как в информировании

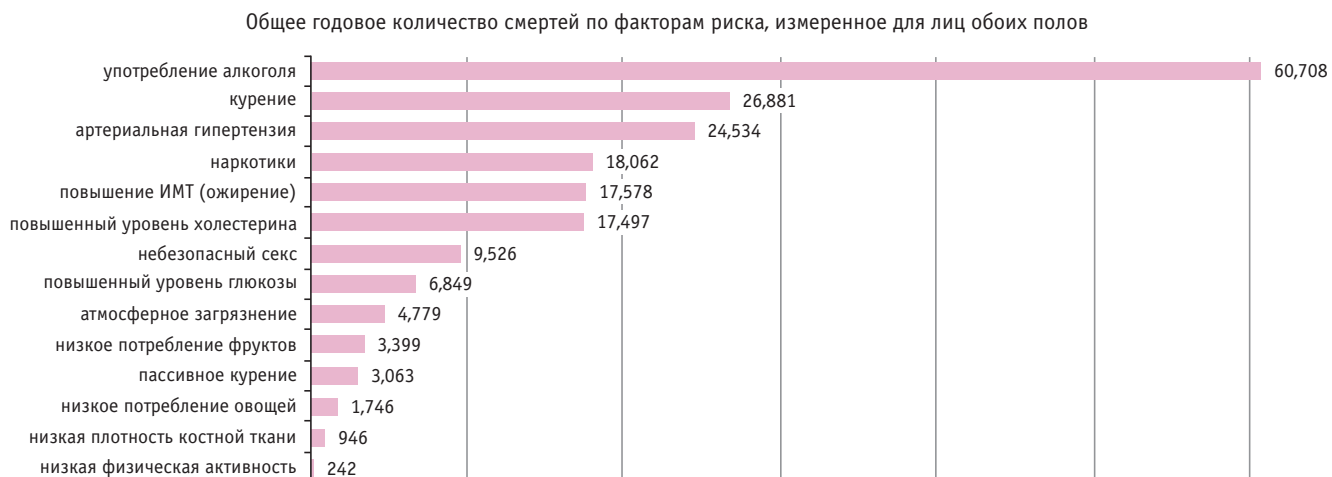
Рис. 1. Атрибутивная смертность для факторов риска в целом для популяции, Россия, 2019 г. [9, 10]
Fig. 1. Attribute mortality for risk factors in general for the population, Russia, 2019 [9, 10]



¹ Министерство экономического развития Российской Федерации, Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Приказ Росстата от 29.03.2019 № 181 «Об утверждении методики расчета показателя «Доля граждан, ведущих здоровый образ жизни (процент)». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321988/ (дата обращения: 30.04.2023).

² Государственная статистика (ЕМИСС). Количество (доля) граждан, ведущих здоровый образ жизни. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/59457> (дата обращения: 30.04.2023).

Рис. 2. Атрибутивная смертность для факторов риска, Россия, возрастная группа 15–49 лет, 2019 г. [9, 10]
 Fig. 2. Attribute mortality for risk factors, Russia, age group: 15 to 49 years of age, 2019 [9, 10]



пациентов, так и в подборе мер вмешательства, которые могут способствовать снижению ССР и, следовательно, глобального бремени ССЗ.

В клинической практике и в научных исследованиях оценка ССР проводится с помощью инструментов расчета вероятности развития ССЗ под влиянием различных факторов риска и с учетом их взаимодействия [12]. Разработать шкалы оценки ССР для разных групп населения позволяют масштабные популяционные исследования. Так, в Проекте объединения рисков ССЗ на протяжении всей жизни аккумулируются данные из многочисленных продольных исследований в США за последние 70 лет с включением лиц без клинических проявлений ССЗ и длительным последующим наблюдением с оценкой заболеваемости и смертности [13]. Работа S.S. Khan и соавт. с данными этого проекта (190 672 очных обследования на протяжении всей жизни с 3,2 млн человеко-лет наблюдения) по оценке пожизненного ССР в зависимости от ИМТ позволяет сделать вывод о вкладе ожирения в возрастание ССЗ у лиц молодого возраста [14]. Отношение рисков развития ССЗ в течение жизни у мужчин молодого возраста (в указанном исследовании 20–39 лет) составляло 1,15 (95% ДИ 1,03–1,29) при избыточной массе тела, 1,77 (95% ДИ 1,53–2,06) — при ожирении, 4,05 (95% ДИ 2,27–7,25) — при морбидном ожирении по сравнению с лицами с нормальным ИМТ (рис. 3).

Фрамингемское исследование, начавшееся в 1948 г. и продолжающееся до настоящего времени, положило начало концепции ССР и установлению взаимосвязи между факторами риска и развитием ССЗ [15]. Большая часть используемых сегодня шкал оценки ССР, в том числе наиболее распространенный вариант фрамингемской шкалы, используются для прогнозирования на период 10 лет. В то же время шкала LIFE-CVD оценивает пожизненный риск ССЗ, шкала Framingham-30 используется для 30-летнего прогнозирования, а Австралийский калькулятор, Новозеландская шкала и шкала Graziano охватывают пятилетний период (табл. 1).

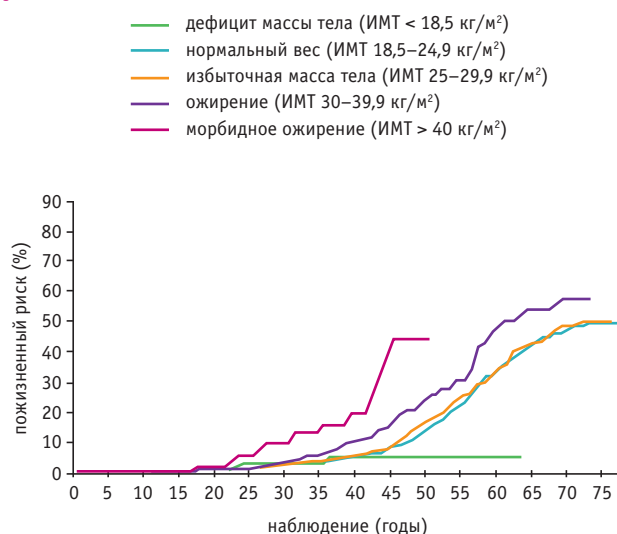
Общими факторами риска для всех рассматриваемых инструментов являются возраст, пол и курение. В большей части шкал риска также учитывается уровень САД, ОХС, СД. В ряде инструментов принимаются в расчет и другие важные факторы риска: ИМТ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, холестерин

не-ЛПВП, семейный анамнез ССЗ, раса, статус курения в прошлом, наличие ревматологического заболевания, депрессии, эректильной дисфункции либо мигрени. Однако существенным недостатком большинства распространенных шкал является то, что возрастной ценз в них — от 40 лет и старше. Лишь несколько рискометров используются для прогнозирования у лиц с 30-летнего возраста, и только в шкале QRISK3 включены в оценку риска лица с 25 лет, а в шкале Framingham-30 и NCEP ATP III 2001 — с 20 лет.

Для оценки ССР у молодых лиц в возрасте моложе 40 лет доступны лишь часть из перечисленных шкал: Framingham 2008³ (30–75 лет), Framingham-30 (20–60 лет) и основанная на ней ATP III 2001, Mayo Clinic Heart Disease Calculator,

Рис. 3. Сердечно-сосудистый риск у мужчин в возрасте 20–39 лет в течение жизни, стратифицированный по индексу массы тела, с поправкой на конкурирующие факторы (адаптировано по [14])

Fig. 3. Cardiovascular risk in men aged 20–39 years old, stratified by the body mass index, adjusted for competing factors (adapted from [14])



³ Калькулятор риска по шкале Framingham 2008 доступен по адресу: https://qxmd.com/calculate/calculator_252/framingham-risk-score-2008.

**Систематизация наиболее распространенных современных шкал оценки
сердечно-сосудистого риска (адаптировано по [12, 16])**
Systematisation of the most common scales for cardiovascular risk evaluation (adapted from [12, 16])

Метод	Количественные переменные	Период прогнозирования, лет	Возраст, лет	Оценка риска	Комментарии
Framingham [17]	Возраст, пол, курение, ОХС, ХС ЛПВП, САД, терапия АГ, СД2, наличие ССЗ	10	30–75	< 1% — очень низкий риск; < 10% — низкий риск; 10–19% — промежуточный риск; > 20% — высокий. Показатель расчетного «сосудистого возраста»	Оценивает 10-летний риск клинических проявлений ССЗ (ИБС, инсульт, атеросклероз периферических артерий, ХСН, сердечная смерть). Завышает ССР в определенных странах (Испания)
Framingham-30 [18, 19]	Возраст, пол, курение, ОХС, ХС ЛПВП, САД, антигипертензивная терапия, СД2, ИМТ	30	20–60	< 10% — низкий; 10–20% — умеренный; > 20% — высокий	Время прогнозирования увеличено до 30 лет. Включает ИМТ как фактор риска. Исходы: «тяжелые» ССЗ (коронарная смерть, ИМ, инсульт), общий риск ССЗ (коронарная смерть, ИМ, коронарная недостаточность, стенокардия, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, заболевание периферических артерий, сердечная недостаточность)
SCORE [20]	Возраст, пол, курение, ОХС, САД, ХС ЛПВП, регион проживания в Европе	10	40–65	< 1% — низкий; 1–5% — умеренный; 5–10% — высокий; > 10% — очень высокий	Оценивает риск фатальных сердечно-сосудистых событий (коронарных и некоронарных) и уровень вмешательства для снижения риска. Разные шкалы для стран высокого и низкого риска. Не включает СД2 как фактор риска ССЗ
SCORE2 и SCORE2-OP [21, 22]	Возраст, пол, курение, ОХС, ХС ЛПВП, САД, регион проживания в Европе	10	40–69 — для SCORE2; 70–90 — для SCORE2-OP	Дифференцированный риск для лиц разного возраста: • до 50 лет: < 2,5% — низкий; 2,5–7,4% — умеренный; 7,5% — высокий; • 50–69 лет: < 5% — низкий; 5–10% — умеренный; ≥ 10% — высокий; • 70–90 лет: < 7,5% — низкий; 7,5–15,0% — умеренный; ≥ 15% — высокий	Оценивает риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и уровень вмешательства для снижения риска. Разные шкалы для стран очень высокого, высокого, умеренного и низкого риска. Не включает СД2 и ИМТ как факторы риска ССЗ

Метод	Количественные переменные	Период прогнозирования, лет	Возраст, лет	Оценка риска	Комментарии
ASCVD [23]	Возраст, пол, раса, курение, ОХС, ХС ЛПВП, САД, антигипертензивная терапия, СД2	10	40–79	< 5% — низкий; 5,0–7,4% — пограничный; 7,5–19,0% — умеренный; ≥ 20% — высокий	Оценивает риск развития первого атеросклеротического ССЗ (нефатальный ИМ или смерть от ИБС, фатальный или нефатальный инсульт). Учитывает расу. Несколько завышает риск ССЗ
LIFE-CVD [22]	Возраст, пол, курение, САД, ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП	Риск в течение жизни	≥ 40 лет	Оценка продолжительности жизни без ССЗ и влияние эффекта от устранения фактора риска (курение, снижение уровня ХС ЛПНП и САД)	Калибрована для стран низкого и умеренного риска. Оценка продолжительности жизни без ССЗ
JBS-3 [24]	Возраст, пол, этническая группа, курение, ИМТ, ОХС, ХС ЛПВП, САД, наличие ССЗ, ревматоидного артрита, ХБП, фибрилляции предсердий, СД2, антигипертензивная терапия, семейный анамнез	10 лет и риск в течение жизни	30–95	Возраст сердца, рекомендации по вмешательству	Включает этническую принадлежность, дополнительные ФР (фибрилляция предсердий, ревматологическая патология). Оценка риска ССЗ, возраста здорового сердца, ожидаемой продолжительности жизни без ССЗ
NCEP ATP III 2001 [25]	Возраст, пол, курение, ОХС, ХС ЛПВП, САД, антигипертензивная терапия	10	20–79	< 10% — умеренный; 10–20% — высокий; > 20% — очень высокий (эквивалент ИБС)	Основана на Фрамингемской шкале. Оценивает риск ИБС (ИМ и коронарная смерть). СД2 расценивается как ССЗ, а не фактор риска
QRISK3 [26]	Возраст, пол, этническая группа, курение текущее или в прошлом, ИМТ, ОХС, ХС ЛПВП, САД, наличие ССЗ, ревматоидного артрита/системной красной волчанки, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий, СД2, депрессии, антигипертензивная терапия, семейный анамнез	10	25–84	< 2,5% — низкий; 2,5–10% — промежуточный; ≥ 10% — высокий. Показатель расчетного «возраста здорового сердца»	Усовершенствованная версия JBS-3. Включает этническую принадлежность, дополнительные ФР (фибрилляция предсердий, мигрень, ревматологическая патология, депрессия, эректильная дисфункция). Оценка риска ССЗ, возраста здорового сердца
ВОЗ, 2007 ⁴	Возраст, пол, курение, САД, с/без уровня ХС	10	40–70	< 10% — низкий; 10,0–19,9% — промежуточный; 20,0–29,9% — умеренный; 30,0–39,9% — высокий; ≥ 40% — очень высокий	Подходит в отсутствие лабораторных данных для низкобюджетной оценки

⁴ World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva; 2007. 86 p.

Метод	Количественные переменные	Период прогнозирования, лет	Возраст, лет	Оценка риска	Комментарии
Australian calculator [27]	Возраст, пол, курение, САД, ОХС, ХС ЛПВП, СД2	5	≥ 45 лет (с 35 лет для аборигенов)	< 10% — низкий; 10–15% — умеренный; > 15% — высокий	
Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator ⁵	Возраст, пол, раса, курение текущее или в прошлом, ОХС, ХС ЛПВП, САД, антигипертензивная терапия, СД2, ИМТ, наличие ССЗ, семейный анамнез, питание, физическая активность	30	20–74	< 10% — низкий; 10–20% — умеренный; > 20% — высокий	Основана на Framingham-30. Оценивает вклад образа жизни — физической активности, употребления овощей/фруктов, продуктов-источников насыщенных жиров

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

JBS-3 и ее усовершенствованная версия QRISK3, в связи с чем остановимся на них более подробно.

Для демонстрации расчета ССР по указанным шкалам в качестве примера мы использовали данные мужчины 42 лет, белой расы, со следующими показателями:

- из анамнеза: бывший курильщик; с отягощенным наследственным анамнезом по ССЗ; уровень физической активности менее 150 мин в неделю; в питании потребление 2–4 порций овощей и фруктов в день; 2–4 порций источ-

ников животных жиров; отсутствуют ССЗ, СД2, мигрень, фибрилляция предсердий, эректильная дисфункция, ревматологические и психические заболевания;

- объективные данные: ИМТ 28,4 кг/м², АД 130/80 мм рт. ст. без гипотензивной терапии, общий ХС 5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,5 ммоль/л.

Помимо оценки риска в процентах, предоставляется значение «сосудистого возраста» в зависимости от набранных баллов риска (рис. 4). Хотя эта опция не рассматривалась

Рис. 4. Пример расчета десятилетнего коэффициента риска по шкале Framingham 2008.

Примечание: 10-летний коэффициент риска 5,6% (низкий) и показатель «Сосудистый возраст» для мужчины 42 лет, не курит в настоящее время, общий холестерин 5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,5 ммоль/л, САД 130 мм рт. ст., с отсутствием гипотензивной терапии, СД2, ССЗ. При отягощенном наследственном анамнезе риск составит 15,6% (промежуточный).

АТР-III — Третий отчет Группы экспертов по выявлению, оценке и лечению высокого уровня ХС в крови у взрослых, США (Adult Treatment Panel III); CCS — Канадское сердечно-сосудистое общество (Canadian Cardiovascular Society);

ESC — Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology)

Fig. 4. An example of 10-year risk factor calculation using Framingham 2008 scale.

Note. 10-year risk factor is 5.6 % (low), Vascular Age for a 42-years-old male, non-smoker, total cholesterol 5.2 mmol/L, HDLP cholesterol 1.5 mmol/L, systolic pressure 130 mm Hg, no hypertensive therapy, DM2, CVD. With a hereditary history, the risk will be 15.6% (intermediate).

АТР-III — Adult Treatment Panel III; CCS — Canadian Cardiovascular Society; ESC — European Society of Cardiology

Калькулятор

Фрамингемская оценка риска (2008 г.)

Вопросы

- Пол? Мужской
- Возраст? 40-44
- Общий холестерин? 5,16-6,19 ммоль/л
- ХС ЛПВП? 1,30-1,55 ммоль/л
- САД? 130-139 мм рт.ст.
- Терапия АГ? Нет
- Курильщик? Нет
- Сахарный диабет? Нет
- Известные сосудистые заболевания (ИБС, ЗПА, инсульт)? Нет

Информация

Фрамингемская шкала риска (ФШР) оценивает 10-летний риск клинических проявлений ССЗ (ИБС, инсульт, ССЗ, ХСН, сердечная смерть). Хотя это и не рассматривалось в модели 2008 г., общепринятой практикой является удвоение баллов ФШР при наличии семейного анамнеза ранней ИБС у родственника 1-й степени родства (мужчины <55 лет, женщины <65 лет).

* Инструментом стратификации риска для ESC является система SCORE, которая оценивает 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с 10-летним риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний ≥5% относятся к группе высокого риска. Рекомендации по липидам признают эквиваленты риска отдельной категорией, требующей немедленного лечения. Для пациентов с ESC SCORE ≥ 5% разумной отправной точкой является 3-месячное исследование мер по изменению образа жизни. Если через 3 месяца липиды остаются выше целевых показателей умеренного риска, а SCORE остается ≥ 5%, рекомендуется интенсивная терапия для достижения целевых показателей для лиц высокого риска.

Полученные результаты

Расчетный 10-летний глобальный риск сердечно-сосудистых заболеваний

5,6%

Категория риска

Низкий риск

Расчетный сосудистый возраст

45 лет

Руководство по лечению

АТР-III (2004 г.)

Цели лечения

ХС ЛПНП <160 мг/дл (<4,14 ммоль/л)

ХС не-ЛПНП <190 мг/дл (<4,93 ммоль/л)

ССС (2009)

Начать фармакотерапию, если

ХС ЛПНП >5 ммоль/л (>193 мг/дл)

ОХС/ХС ЛПВП >6 ммоль/л (>231 мг/дл)

Цели лечения

≥50 % снижение ХС ЛПНП

ESC (2007 г., подробнее см. Информацию)

Цели лечения

ХС ЛПНП <3 ммоль/л (<120 мг/дл)

ОХС <5 ммоль/л (<194 мг/дл)

⁵ Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator. URL: <https://www.mayoclinichealthsystem.org/locations/cannon-falls/services-and-treatments/cardiology/heart-disease-risk-calculator> (дата обращения: 03.05.2023).

в модели 2008 г., общепринятой практикой является удвоение баллов риска при наличииотягощенного семейного анамнеза преждевременной ИБС у родственника 1-й степени родства (мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет) и называется «модифицированной Фрамингемской шкалой» [15].

В шкале Framingham-30, помимо долгосрочного (до 30 лет) расчета ССР и других отличий от «материнской» Фрамингемской шкалы, указываются также оптимальный и нормальный уровни риска для человека того же пола и возраста (рис. 5). При отсутствии данных липидного профиля используется ИМТ в более простой оценке риска⁶.

Шкала Mayo Clinic Heart Disease Calculator (рис. 6) создана Фондом медицинского образования и исследований Мейо с использованием материалов из Калькулятора оценки десятилетнего риска ССЗ Framingham Heart Study, калькуляторов риска Framingham-30 на основе липидного профиля и ИМТ, а также калькулятора риска АСС/АНА⁷. При оценке риска в большинстве случаев получаются те же данные, что и в калькуляторе Framingham-30 Lipids. Преимущество Mayo Clinic Heart Disease Calculator — это больший возрастной диапазон для прогнозирования ССР, учет дополнительных факторов риска (питание, уровень физической активности) и удобный интерфейс с уточне-

нием индивидуальных факторов риска и возможностей их коррекции.

Шкала JBS-3 (Joint British Societies for the prevention of cardiovascular diseases)⁸ используется для оценки как 10-летнего риска, так и пожизненного риска ССЗ у всех лиц, за исключением лиц с имеющимися ССЗ или некоторыми заболеваниями высокого риска, например, пациентов с семейной гиперхолестеринемией. При оценке риска предоставляются данные об ожидаемой продолжительности жизни без сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт), а также показатель «Возраст сердца», даются рекомендации по уменьшению влияния основных факторов ССР: курение, уровень АД, уровень ХС, ИМТ (рис. 7).

Шкала QRISK-3⁹ (рис. 8) является усовершенствованной версией шкалы JBS-3 и представляется нам наиболее удобной для использования врачами-клиницистами в работе с пациентами как для оценки риска, так и для трансляции пациенту его значений в форме показателя возраста

Рис. 5. Пример расчета десятилетнего коэффициента риска по шкале Framingham-30.

Примечание: 30-летний коэффициент риска тяжелых ССЗ и общей заболеваемости ССЗ для мужчины 42 лет, не курит в настоящее время, ОХС 5,2 ммоль/л (201 мг/дл), ХС ЛПВП 1,5 ммоль/л (58 мг/дл), САД 130 мм рт. ст., ДМТ 28,4 кг/м², с отсутствием гипотензивной терапии, САД. Слева — шкала с учетом данных липидного профиля (считается более точной), справа — с учетом ИМТ

Fig. 5. An example of 30-year risk factor calculation using Framingham-30 scale.

Note. 30-year risk factor of severe CVD and overall CVD mortality for males of 42 years of age, non-smoker, total cholesterol 5.2 mmol/L (201 mg/dl), HDLP cholesterol 1.5 mmol/L (58 mg/dl), systolic pressure 130 mm Hg, BMI 28.4 kg/m², no hypertensive therapy, DM2. Left: a scale with due account for lipid profile (more accurate); right: with due account for BMI

30-летняя шкала риска сердечно-сосудистых заболеваний			
С ЛИПИДАМИ			
ПОЖАЛУЙСТА, ВВЕДИТЕ			
ФАКТОРЫ РИСКА	ЕДИНИЦЫ	ЗНАЧЕНИЯ	ОТМЕТКИ
ПОЛ	м/ж	н	
ВОЗРАСТ	годы	42	
САД	мм рт.ст.	130	
ОХС	ммоль/л	5,2	
ХС ЛПВП	ммоль/л	1,5	
КУРЕНИЕ	д/н	н	
ЛЕЧЕНИЕ АД	д/н	н	
ДИАБЕТ	д/н	н	
Общие ССЗ		Ваш риск	21%
		Оптимальный	12%
		Нормальный	22%
Тяжелые ССЗ		Ваш риск	12%
		Оптимальный	6%
		Нормальный	12%
Тяжелые ССЗ: коронарная смерть, инфаркт миокарда, фатальный или нефатальный инсульт			
Общий риск ССЗ: тяжелые ССЗ или коронарная недостаточность, стенокардия, транзиторная ишемическая атака, заболевание периферических артерий, сердечная недостаточность			

30-летняя шкала риска сердечно-сосудистых заболеваний			
С ИМТ			
ПОЖАЛУЙСТА, ВВЕДИТЕ			
ФАКТОРЫ РИСКА	ЕДИНИЦЫ	ЗНАЧЕНИЯ	ОТМЕТКИ
ПОЛ	м/ж	н	
ВОЗРАСТ	годы	42	
САД	мм рт.ст.	130	
КУРЕНИЕ	д/н	н	
ЛЕЧЕНИЕ АД	д/н	н	
ДИАБЕТ	д/н	н	
Общие ССЗ		Ваш риск	28%
		Оптимальный	18%
		Нормальный	21%
Тяжелые ССЗ		Ваш риск	17%
		Оптимальный	10%
		Нормальный	13%
Тяжелые ССЗ: коронарная смерть, инфаркт миокарда, фатальный или нефатальный инсульт			
Общий риск ССЗ: тяжелые ССЗ или коронарная недостаточность, стенокардия, транзиторная ишемическая атака, заболевание периферических артерий, сердечная недостаточность			

Рис. 6. Пример расчета десятилетнего коэффициента риска по шкале Mayo Clinic Heart Disease Calculator.

Примечание: 30-летний коэффициент риска общей заболеваемости ССЗ для белого мужчины 42 лет, бывшего курильщика, ОХС 5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,5 ммоль/л, САД 130 мм рт. ст., диастолическое АД 80 мм рт. ст., ИМТ 28,4 кг/м², с отягощенным наследственным анамнезом по ССЗ, отсутствием гипотензивной терапии, ССЗ, САД, уровнем физической активности менее 150 мин в неделю, потреблением 2–4 порций овощей и фруктов в день, потреблением 2–4 порций источников животных жиров

Fig. 6. An example of 10-year risk factor calculation using Mayo Clinic Heart Disease Calculator.

Note. 30-year risk factor of overall CVD mortality for a 42-years-old Caucasian male, former smoker, total cholesterol 5.2 mmol/L, HDLP cholesterol 1.5 mmol/L, systolic pressure 130 mm Hg, diastolic blood pressure 80 mm Hg, BMI 28.4 kg/m², a hereditary history of CDV, no hypertensive therapy, CVD, DM2, weekly physical activity level of less than 150 minutes, daily consumption of 2–4 portions of vegetables and fruits, consumption of 2–4 portions of animal fat sources

Калькулятор риска заболеваний сердца

Используйте калькулятор риска сердечно-сосудистых заболеваний, чтобы узнать свой риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Возраст 42 лет

Пол ☒ муж ☐ жен

Рост 174 см

Вес 86 кг

Раса белая

Данные

Калькулятор риска заболеваний сердца

Ваш 30-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний

21%*

Ваш сердечно-сосудистый риск представляет вероятность того, что у вас разовьется сердечно-сосудистое заболевание в любое время в течение следующих 30 лет

Ваши факторы риска

При хорошем контроле ваших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ваш 30-летний риск составил бы:

12%*

Перед тем как увеличивать физическую активность, посоветуйтесь со своим лечащим врачом, чтобы убедиться, что это безопасно

Постепенно увеличивайте продолжительность физической активности, чтобы достичь цели — не менее 150 минут в неделю интенсивной физической активности, либо 300 минут в неделю умеренной физической активности, либо сочетание умеренной и интенсивной активности в равном объеме. Поддерживайте не менее 10 минут аэробной активности

Создан Фондом медицинского образования и исследований Мейо с использованием материалов из Калькулятора оценки десятилетнего риска ССЗ Framingham Heart Study, калькуляторов риска Framingham-30 на основе липидного профиля и ИМТ, а также калькулятора риска АСС/АНА. Калькулятор риска сердечно-сосудистых заболеваний на основе когортных исследований.

⁶ Калькуляторы в форме таблиц Excel доступны для скачивания на сайте: <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-30-year-risk/>

⁷ Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator. URL: <https://www.mayoclinichealthsystem.org/locations/cannon-falls/services-and-treatments/cardiology/heart-disease-risk-calculator> (дата обращения: 03.05.2023).

⁸ Калькулятор доступен по адресу: <https://www.nhs.uk/health-assessment-tools/calculate-your-heart-age>

⁹ Доступна по электронному адресу: <https://qrisk.org/index.php>

Рис. 7. Пример расчета десятилетнего коэффициента риска по шкале JBS-3.

Примечание: 10-летний коэффициент риска — менее 10% (низкий) и показатель «Возраст здорового сердца» 48 лет для белого мужчины 42 лет, бывшего курильщика, ОХС 5,2 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,5 ммоль/л, САД 130 мм рт. ст., ИМТ 28,4 кг/м², отягощенный наследственный анамнез по ССЗ, с отсутствием гипотензивной терапии, мигрени, фибрилляции предсердий, ревматологических заболеваний

Fig. 7. An example of 10-year risk factor calculation using JBS-3 scale.

Note. 10-year risk factor — less than 10 % (low), Healthy Heart Age of 48 years for a 42-years-old Caucasian male, former smoke, total cholesterol 5.2 mmol/L, HDLP cholesterol 1.5 mmol/L, systolic pressure 130 mm Hg, BMI 28.4 kg/m², a hereditary history of CDV, no hypertensive therapy, migraines, atrial fibrillations, rheumatological diseases

Возраст вашего сердца примерно 48

Это означает, что ваш риск заболеть сердечными заболеваниями аналогичен риску здорового 48-летнего человека.

В среднем люди, дающие такие ответы, доживают до **75 лет** без инфаркта или инсульта.

По нашим оценкам, риск сердечного приступа или инсульта в течение следующих 10 лет у вас низкий (менее 10%).

↓ Как мы рассчитали возраст вашего сердца?

Калькулятор возраста сердца основан на калькуляторе риска Объединенного британского общества (JBS3). Математический процесс (алгоритм), основанный на данных QRISK, используется для оценки возраста сердца человека и риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Калькулятор возраста сердца использует информацию о факторах риска человека, таких как артериальное давление, уровень холестерина и статус курения. Возраст сердца рассчитывается путем сравнения с человеком того же пола (при рождении) и этнической принадлежности, но без дополнительных факторов риска, которые могут повлиять на его сердце.

сердца. Для создания модели использовались данные суммарно 10,56 млн пациентов в возрасте 25–84 лет, без ССЗ, не принимавших статины на момент включения в исследование, с периодом наблюдения 10 лет [26]. Важным отличием от других шкал является использование новых факторов риска: мигрень, применение кортикостероидов, системная красная волчанка, применение атипичных нейролептиков, тяжелое психическое заболевание, эректильная дисфункция и показатель вариабельности АД (стандартное отклонение повторных измерений), а также расширенное определение хронической болезни почек (стадия 3, 4 или 5).

Обновленные алгоритмы оценки риска обеспечивают достоверные измерения абсолютного риска в общей популяции, о чем свидетельствуют результаты в отдельной контрольной когорте. Показатель QRISK3 Healthy Heart Age — «Возраст здорового сердца» — это возраст, в котором здоровый человек того же пола и этнической принадлежности без дополнительных факторов риска получит такой же 10-летний балл QRISK3. Исследования шкалы QRISK3 для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 продемонстрировали её высокую точность, которая превосходила данные, полученные по Фрамингемской шкале [28].

Из приведенного сравнения видно, что такие переменные, как избыточный вес и ожирение, имеющие особую значимость в молодом возрасте и в связи с этим заслуживающие включения в модель оценки риска [14], учитываются в шкалах JBS-3, QRISK3, Framingham-30 и Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator, которые валидизированы и могут быть использованы у молодых пациентов (табл. 2).

Таким образом, с помощью указанных шкал мы получим весьма вариабельные данные оценки ССР (от низкого до высокого) на примере молодого мужчины 42 лет с описанным выше индивидуальным профилем факторов риска:

- Фрамингемская шкала 2008: 10-летний глобальный риск — 5,6% (низкий), расчетный сосудистый возраст — 45 лет;

Рис. 8. Пример расчета десятилетнего коэффициента риска по шкале QRISK3.

Примечание: 10-летний коэффициент риска 3,8% (промежуточный) и показатель «Возраст здорового сердца» для белого мужчины 42 лет, бывшего курильщика, с отношением ОХС к ХС ЛПВП 3,4, САД 130 мм рт. ст., вариабельностью САД 5 мм рт. ст., ИМТ 28,4 кг/м², отягощенным наследственным анамнезом по ССЗ, с отсутствием гипотензивной терапии, мигрени, фибрилляции предсердий, эректильной дисфункции, ревматологических и психических заболеваний

Fig. 8. An example of 10-year risk factor calculation using QRISK3 scale.

Note. 10-year risk factor 3.8% (intermediate), Healthy Heart Age for a 42-years-old Caucasian male, former smoke, total cholesterol to HDLP cholesterol is 3.4; systolic pressure 130 mm Hg, systolic pressure variability is 5 mm Hg, BMI 28.4 kg/m², a hereditary history of CDV, no hypertensive therapy, migraines, atrial fibrillations, erectile dysfunction, rheumatological and mental diseases

Переменные, которые учитываются в шкалах оценки сердечно-сосудистого риска
у лиц молодого возраста

Variables taken into account in cardiovascular risk evaluation scales in young people

Фактор риска	Framingham 2008	Framingham-30	JBS-3	QRISK3	Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator
Возраст, лет	30–75	20–60	30–95	25–74	20–74
Пол	+	+	+	+	+
Этническая принадлежность	–	–	+	+	+
Курение	+	+	+	+	+
Курение в прошлом	–	–	+	+	+
САД	+	+	+	+	–
Терапия АГ	+	+	+	+	+
Вариабельность АД	–	–	–	+	–
Наличие ССЗ	+	–	–	–	+
ОХС	+	+	+	+	+
ХС ЛПВП	+	+	+	+	+
СД	+	+	+	+	+
ИМТ	–	+	+	+	+
Семейный анамнез	–	–	+	+	+
Хроническая болезнь почек	–	–	+	+	–
Фибрилляция предсердий	–	–	+	+	–
Мигрень	–	–	–	+	–
Ревматологическая патология	–	–	+	+	–
Психиатрическая патология	–	–	–	+	–
Атипичные антипсихотики	–	–	–	+	–
Прием глюкокортикостероидов	–	–	–	+	–
Эректильная дисфункция	–	–	–	+	–
Физическая активность	–	–	–	–	+
Овощи/фрукты	–	–	–	–	+
Насыщенные жиры в питании	–	–	–	–	+

- Модифицированная Фрамингемская шкала (с учетом отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ): 10-летний глобальный риск — 15,6% (промежуточный);
- Framingham-30 с учетом данных липидного профиля: 30-летний риск тяжелых ССЗ — 12% (при оптимальном значении 6%), общий ССР — 21% (при оптимальном уровне 12%) — высокий;
- Framingham-30 с учетом ИМТ (без учета липидного профиля): 30-летний риск тяжелых ССЗ — 17% (при оптимальном значении 10%), общий ССР — 28% (при оптимальном уровне 18%) — высокий;
- Калькулятор риска клиники Мейо: 30-летний риск фатальных и нефатальных ССЗ — 21% (при оптимальном уровне 12%) — высокий;
- Шкала JBS3: ССР — менее 10% (низкий), возраст здорового сердца — 48 лет, ожидаемая продолжительность жизни без инфаркта или инсульта — 75 лет;

- Шкала QRISK3: сердечно-сосудистый риск — 3,8% (промежуточный), возраст здорового сердца — 51 год. Многочисленные исследования демонстрируют прямое влияние избыточной жировой массы, в особенности висцерального жира, на факторы риска ССЗ, включая дислипидемию, СД2, АГ, нарушения сна, а также поддерживают висцеральное ожирение как независимый фактор риска ССЗ [29]. Следует отметить, что ИМТ часто подвергается заслуженной критике в связи с тем, что он не в достаточной мере иллюстрирует состав тела, распределение жировой ткани и связанные с этим риски [30]. Окружность талии (ОТ) лучше отражает висцеральное ожирение, однако этот показатель чувствителен к размеру тела (рост и вес), что затрудняет его использование как отдельного фактора риска из-за очень сильной корреляции с ИМТ [35].

В этой связи интерес представляет инструмент прогнозирования риска смерти в молодой когорте, разработанный на основании данных исследования NHANES — индекс формы тела (ABSI)¹⁰, который мало коррелирует с ростом,

¹⁰ Калькулятор показателя доступен по адресу <https://www.absicalculator.eu>.

весом, ИМТ, а его корреляция с ОТ присутствует, но является слабой ($r = 0,439$) [30].

Формула расчета индекса формы тела:

$$ABSI = OT / (ИМТ^{2/3} \times Рост^{1/3}).$$

Связь уровня смертности с ABSI прямая и сохраняется после поправки на другие известные факторы риска, включая курение, СД2, АД, уровень ХС. Корреляция ABSI с риском смерти наблюдается в широком диапазоне возраста, пола и ИМТ, для представителей белой и черной рас (но не для латиноамериканцев) [29].

Для оценки риска преждевременной смерти используется показатель ABSI Z-score, рассчитываемый по формуле:

$$ABSI\ Z\text{-score} = (ABSI - ABSI_{\text{средн}}) / ABSI_{\text{SD}}.$$

Индекс формы тела изучался в когорте молодых лиц ($20,5 \pm 1,8$ года) параллельно с составом тела, наименьшие риски по показателю ABSI Z-score были связаны с самыми высокими показателями безжировой массы по биоимпедансометрии [32]. Индекс формы тела, по-видимому, является существенным фактором риска преждевременной смертности не только у молодых людей, но и среди населения в целом [33]. Возможно, в перспективе данный показатель будет включен в оценку ССР вместо ИМТ как более чувствительный в отношении учета распределения жировой ткани. Группы риска по показателю ABSI-z в соответствии с данными, полученными в исследовании NHANES, указаны в табл. 3.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Веретюк В.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Цыганкова О.В. — проверка критически важного содержания, корректировка статьи, утверждение рукописи для публикации; Аметов А.С. — 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: Veretyuk, V.V. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Tsygankova, O.V. — verification of critical content, editing the article, approval of the manuscript for publication; Ametov, A.S. — 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.

Финансирование / Funding source

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов.
The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

Об авторах / About the authors

Веретюк Варвара Васильевна / Veretyuk, V.V. — ассистент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 1718-1649. <https://orcid.org/0000-0002-1530-3106>. E-mail: varvara@veretyuk.ru

Цыганкова Оксана Васильевна / Tsygankova, O.V. — д. м. н., доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 1817-4484. <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>. E-mail: oksana_c.nsk@mail.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. 125993, 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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arora S., Stouffer G.A., Kucharska-Newton A.M. et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2019;139(8):1047–1056. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137

Таблица 3 / Table 3

Группы риска преждевременной смерти по показателю ABSI Z-score [30]

Groups of premature mortality risk using ABSI Z-score [30]

ABSI Z-score	Риск смерти	Отношение рисков смерти
Менее –0,868	Очень низкий	0, 97 (0,69–1,37)
От –0,868 до –0,272	Низкий	0,93 (0,64–1,35)
От –0,272 до +0,229	Средний	1
От +0,229 до +0,798	Высокий	1,46 (1,08–1,99)
Более +0,798	Очень высокий	1,93 (1,39–2,68)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост распространенности основных факторов риска ССЗ среди молодых мужчин диктует необходимость разработки доступных и точных инструментов прогнозирования ССР. Несмотря на широкий выбор шкал и калькуляторов, лишь небольшая их часть подходит для лиц моложе 40 лет, наиболее полным, но в то же время удобным в использовании представляется рискометр QRISK3. Валидация имеющихся шкал на российской популяции в молодой возрастной группе является актуальной задачей для будущих исследований. Новые показатели состава тела, доступные для измерения без специального оборудования, могут улучшить оценку вклада висцерального ожирения как значимого модификатора риска ССЗ и общей смертности у лиц молодого возраста.

- Myocardial infarction in young patients: long-term analysis of specificity of appearance, clinical course and strategies of management. Complex issues of cardiovascular diseases. 2016;5(4):66–72. (in Russian)
3. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. Balanova Y.A., Shalnova S.A., Imayeva A.E. et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE- RF-2 study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450–466. (in Russian) DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
 4. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123–130. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123–130. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
 5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–221. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes mellitus. 2021;24(3):204–221. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12759
 6. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):81–92. Tsygankova O.V., Veretyuk V.V. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):81–92. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4436
 7. Aggarwal R., Yeh R.W., Joynt Maddox K.E., Wadhera R.K. Cardiovascular risk factor prevalence, treatment, and control in US adults aged 20 to 44 years, 2009 to March 2020. JAMA. 2023;329(11):899–909. DOI: 10.1001/jama.2023.2307
 8. Wilmet K.A., O'Flaherty M., Capewell S. et al. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. Circulation. 2015;132(11):997–1002. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293
 9. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2
 10. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
 11. Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И., Цыганкова О.В. Детерминанты профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у пациентов с гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7(6):718–724. Platonov D.Yu., Kostjuk T.A., Brandt A.I., Tsygankova O.V. Determinants of preventive behavior regarding cardiovascular diseases and risk factors in patients with essential hypertension and chronic ischemic heart disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7(6):718–724. (in Russian).
 12. Sacramento-Pacheco J., Duarte-Clíments G., Gómez-Salgado J. et al. Cardiovascular risk assessment tools: a scoping review. Aust. Crit. Care. 2019;32(6):540–559. DOI: 10.1016/j.aucc.2018.09.008
 13. Wilkins J.T., Karmali K.N., Huffman M.D. et al. Data resource profile: the cardiovascular disease lifetime risk pooling project. Int. J. Epidemiol. 2015;44(5):1557–1564. DOI: 10.1093/ije/dyv150
 14. Khan S.S., Ning H., Wilkins J.T. et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. JAMA Cardiol. 2018;3(4):280–287. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0022
 15. Andersson C., Johnson A.D., Benjamin E.J. et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. Nat. Rev. Cardiol. 2019;16(11):687–698. DOI: 10.1038/s41569-019-0202-5
 16. Rossello X., Dorresteyn J.A., Janssen A. et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). Eur. J. Prev. Cardiol. 2019;26(14):1534–1544. DOI: 10.1177/2047487319846715
 17. D'Agostino R.B. Sr, Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743–753. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
 18. Pencina M.J., D'Agostino R.B. Sr, Larson M.G. et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. Circulation. 2009;119(24):3078–3084. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816694
 19. Rospleszcz S., Starnecker F., Linkohr B. et al. Validation of the 30-year Framingham Risk Score in a German population-based cohort. Diagnostics (Basel). 2022;12(4):965. DOI: 10.3390/diagnostics12040965
 20. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur. Heart J. 2016;37(29):2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
 21. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur. Heart J. 2021;42(25):2439–2454. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309
 22. 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
 23. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140(11):e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
 24. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). Heart. 2014;100 Suppl 2:ii1–ii67. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305693
 25. Pasternak R.C. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. Cardiol. Clin. 2003;21(3):393–398. DOI: 10.1016/S0733-8651(03)00080-8
 26. Hippisley-Cox J., Coupland C., Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. BMJ. 2017;357:j2099. DOI: 10.1136/bmj.j2099
 27. O'Callaghan C.J., Rong P., Goh M.Y. National guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. Med. J. Aust. 2014;200(8):454–456. DOI: 10.5694/mja13.11162
 28. Mu X., Wu A., Hu H. et al. Assessment of QRISK3 as a predictor of cardiovascular disease events in type 2 diabetes mellitus. Front. Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1077632. DOI: 10.3389/fendo.2022.1077632
 29. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;143(21):e984–e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973
 30. Krakauer N.Y., Krakauer J.C. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. PLoS One. 2012;7(7):e39504. DOI: 10.1371/journal.pone.0039504
 31. Fang H., Berg E., Cheng X., Shen W. How to best assess abdominal obesity. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2018;21(5):360–365. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000485
 32. Gažárová M., Gašneiderová M., Mečiarová L. Obesity diagnosis and mortality risk based on a body shape index (ABSI) and other indices and anthropometric parameters in university students. Roczn. Panstw. Zakl. Hig. 2019;70(3):267–275. DOI: 10.32394/rpzh.2019.0077
 33. Jayedi A., Soltani S., Zargar M.S. et al. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies. BMJ. 2020;370:m3324. DOI: 10.1136/bmj.m3324



Адипоцитокины сквозь призму метаболических фенотипов человека

В.И. Алфёрова ✉, С.В. Мустафина

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 обзора: изучить, по данным литературы, особенности уровней адипонектина, лептина, резистина, адипсина, интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α у лиц с метаболически здоровым и нездоровым фенотипом при разных значениях массы тела.

Основные положения. Представлены результаты зарубежных и отечественных исследований уровней адипоцитокинев при метаболически здоровом и нездоровом фенотипах у лиц с различной массой тела. Рассмотрены такие адипоцитокины, как адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α . Приводятся данные о патогенетических и клинических особенностях выработки этих биологически активных веществ и их влияния на метаболизм. Проанализированы тематические источники из баз данных PubMed, РИНЦ.

Заключение. По литературным данным, с метаболически нездоровым фенотипом ассоциированы высокие уровни лептина, резистина, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6, с метаболически здоровым — адипонектина, адипсина.

Ключевые слова: адипокины, метаболически здоровое ожирение, метаболически нездоровое ожирение, адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α .

Для цитирования: Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Адипоцитокины сквозь призму метаболических фенотипов человека. Доктор.Ру. 2023;22(4):18–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-18-23



Adipocytokines Through the Prism of Human Metabolic Phenotypes

V.I. Alferova ✉, S.V. Mustafina

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: To study the features of adiponectin, leptin, resistin, adipsin, interleukin 6, and tumor necrosis factor α levels in individuals with a metabolically healthy and unhealthy phenotype at different values of body weight according to the literature.

Key points. The results of foreign and domestic studies of the levels of adipocytokines in metabolically healthy and unhealthy phenotypes in individuals with different body weights are presented. Adipokines such as adiponectin, leptin, resistin, adipsin, interleukin 6, and tumor necrosis factor α were analyzed. Data are given on the pathogenetic and clinical features of the production of these biologically active substances and their effect on metabolism.

Conclusion. According to the literature, high levels of leptin, resistin, tumor necrosis factor α , interleukin 6 are associated with a metabolically unhealthy phenotype, and adiponectin, adipsin are associated with a metabolically healthy phenotype.

Keywords: adipokines, metabolically healthy obesity, metabolically unhealthy obesity, adiponectin, leptin, resistin, adipsin, interleukin 6, tumor necrosis factor α .

For citation: Alferova V.I., Mustafina S.V. Adipocytokines through the prism of human metabolic phenotypes. Doctor.Ru. 2023;22(4):18–23. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-18-23

Ожирение широко распространено в России и способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа (СД2) и смерти от этих патологических состояний [1, 2]. Однако замечено, что не у всех людей с ожирением этот риск одинаков — так возникла концепция парадокса ожирения, суть которого состоит в том, что все люди с ожирением делятся на метаболически здоровых и метаболически нездоровых, и первые имеют более благоприятную перспективу в отношении развития кардиометаболических осложнений [3, 4].

Впоследствии данная теория была экстраполирована не только на лиц с ожирением, но и на людей без него. Это привело к выделению фенотипов метаболически здоровых лиц с нормальной массой тела (МЗФНМ), метаболически

нездоровых с нормальной массой (МНЗФНМ), метаболически здорового ожирения (МЗФО), метаболически нездорового ожирения (МНЗФО) [5]. Точные механизмы, лежащие в основе парадокса ожирения, все еще неясны, однако среди множества гипотез наиболее перспективной выглядит теория низкоинтенсивного воспаления [6].

В настоящее время общеизвестно, что жировая ткань представляет собой крупнейший эндокринный орган, продуцирующий целую панель разнообразных химических веществ, получивших название адипокинов (адипоцитокин-нов) [5]. Углубленные исследования природы адипокинов и механизмов их действия привели к разработке концепции так называемого мезенхимального, или низкоинтенсивного, воспаления [6]. При избыточном накоплении жира, особенно

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

висцерального, возникает дисфункция жировой ткани, способствующая aberrантной выработке адипоцитокинов, некоторые из которых способны напрямую модулировать деятельность сердечно-сосудистой системы и различных звеньев метаболизма [7]. В настоящем обзоре рассмотрен ряд ключевых адипоцитокинов: адипонектин, лептин, резистин, адипсин, интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α) — в контексте формирования МЗФ и МНЗФ.

АДИПОНЕКТИН

Адипонектин — полипептидная молекула с молекулярной массой 28 кДа, по своей структуре схожая с ФНО- α [8]. Адипонектин секретируется белой жировой тканью, преимущественно висцеральной области, в кровоток и связывается с рецепторами адипонектина, экспрессирующимися в печени, скелетных мышцах, синовиальных оболочках, эндотелиальных клетках, миокарде, жировой ткани [9, 10].

Адипонектин является одним из немногих противовоспалительных адипоцитокинов: снижает экспрессию и высвобождение ФНО- α и ИЛ-6, тем самым предотвращая развитие метаболических расстройств [11].

Влияние адипонектина на метаболические процессы достаточно многообразно. Так, показано, что этот адипоцитокин улучшает усвоение глюкозы и жирных кислот адипоцитами [12], что приводит к отложению липидов в жировой ткани [13]. Далее, адипонектин стимулирует секрецию адипоцитами липопротеинлипазы и, как следствие, расщепление триглицеридов [12].

Адипонектин также способствует переработке жирных кислот и глюкозы миоцитами [14] и жировой тканью, тем самым снижая инсулинорезистентность (ИР) [13], что особенно интересно в контексте темы настоящего обзора.

Кроме того, данный адипоцитокин подавляет глюконеогенез и липолиз в клетках печени и жировой ткани [15], а также оказывает противовоспалительное влияние за счет ингибирования экспрессии молекул адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [16].

По имеющимся данным, гипoadипонектинемия ассоциирована с развитием кардиоваскулярной патологии и увеличением сердечно-сосудистого риска [11]. Повышенная концентрация адипонектина связана с лучшим гликемическим контролем [11]. Таким образом, адипонектин способствует утилизации из крови высокоэнергетических субстратов и обладает инсулин-сенситизирующими свойствами.

Говоря об адипонектине, как и о других адипоцитокинах, в связи с метаболическими фенотипами, необходимо отметить, что в мировой науке отсутствует единый подход к исследованиям этого вопроса, а доступные публикации трудно сопоставимы, так как отличаются по своему дизайну и методологии, что является ограничением для данного литературного обзора.

Исследователи сообщали, что из 2468 человек (72% женщин), которых авторы разделили на четыре подгруппы (МЗФНМ, МНЗФНМ, МЗФ0, МНЗФ0), наиболее высокий уровень адипонектина был у лиц из группы МЗФНМ, а самые низкие показатели — в группе МНЗФ0. При этом люди с МЗФНМ и МЗФ0 имели более высокие уровни адипонектина, чем участники с МНЗФ [17].

По данным другого исследования ($n = 822$, 55,7% женщин), проведенного в афроамериканской популяции, у каждого четвертого участника (как мужского, так и женского пола) с ожирением зафиксирован высокий уровень адипонектина, и они отличались более благоприятными метаболическими пока-

зателями (более низкими концентрациями глюкозы плазмы и холестерина липопротеинов высокой плотности, инсулина, а также меньшей окружностью талии), чем у лиц с ожирением и более низкими уровнями адипонектина. Отмечено также, что среди участников с высоким уровнем адипонектина МЗФ0 выявлен у 42%. В приводимом исследовании найдена ассоциация МЗФ0 с высоким уровнем адипонектина [18].

Сообщалось, что среди участников мексиканского исследования ($n = 716$, 73,6% женщин, ожирение было у 65,6% выборки) уровни адипонектина выше 12,49 мг/л у женщин с ожирением (отношение шансов (ОШ) = 3,02; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,95–4,67; $p < 0,001$) и выше 8,07 мг/л у мужчин с ожирением (ОШ = 2,14; 95% ДИ: 1,10–4,06; $p = 0,01$) увеличивали вероятность МЗФ0 [19].

В исследовании Е.И. Пановой и соавт. рассматривались особенности ИР у 108 мужчин трудоспособного возраста с МЗФ0 и МНЗФ0. Разницы в уровне адипонектина между двумя группами не было ($13,0 \pm 1,49$ мкг/мл в группе МЗФ0 против $12,0 \pm 1,26$ мкг/мл в группе МНЗФ0, $p = 0,7$) [20].

В ходе первого этапа исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), проведенного в 2012–2013 гг. в 12 регионах России, оценивались уровни адипонектина у лиц обоего пола ($n = 1600$ человек, 64% женщин, средний возраст — $48,1 \pm 11,4$ года у женщин, $45,1 \pm 11,9$ года у мужчин, в анализ вошли данные 395 участников). Установлено, что люди с МНЗФ0 имели более низкий уровень адипонектина, чем участники с МЗФ0 (8,6 (5,5; 13,8) нг/мл против 11,5 (8,3; 17,7) нг/мл, $p < 0,001$) [21].

Таким образом, в литературе приводятся различные результаты, но в большинстве своем они свидетельствуют о снижении уровня адипонектина по мере ухудшения метаболического профиля.

ЛЕПТИН

Лептин — адипокин с молекулярной массой 16 кДа, вырабатываемый в основном белой жировой тканью (в меньшей степени — в костном мозге, желудке, яичниках, лимфоидной ткани). Концентрация лептина в крови коррелирует с массой жировой ткани [22].

Молекулы лептина с током крови проникают через гематоэнцефалический барьер в дугообразное ядро гипоталамуса, где локализованы рецепторы лептина. Стимуляция этих рецепторов запускает каскад химических реакций, приводящих к торможению синтеза орексигенов (агути-родственного пептида, нейропептида Y) и усилению синтеза анорексигенов (гормона, стимулирующего α меланоциты). Таким образом реализуется основная функция лептина — регуляция пищевого поведения [22]. Помимо этого, лептин стимулирует центр теплопродукции, усиливая потребление кислорода клетками и ускоряя основной обмен [23].

На периферии лептин вызывает разобщение окисления и фосфорилирования в белой жировой ткани, что приводит к липолизу и, следовательно, усилению теплопродукции [23, 24]. В литературе описана роль лептина в регуляции репродуктивной функции: он оказывает стимулирующее действие на секрецию гонадотропина, а также тормозит стероидогенез в яичниках [25].

Отмечена ассоциация гиперлептинемии с риском развития ИР, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инфаркта миокарда [11].

В бразильском исследовании 142 больных с ожирением уровень лептина был значимо выше в группе

МНЗФО, чем у людей с МЗФО ($53,07 \pm 34,56$ нг/мл против $36,27 \pm 24,02$ нг/мл, $p < 0,04$). Анализ логистической регрессии показал, что лептин является важным фактором, связанным с нездоровьем, независимо от возраста, массы и индекса массы тела (ИМТ) [26].

В исследовании под руководством Е.Н. Смирновой ($n = 110$, 80,9% женщин) проводилась оценка содержания лептина у лиц с МЗФО, МНЗФО и МЗФНМ. В группе МНЗФО медиана уровня лептина была значимо выше ($46,5$ (29 ; 64) нг/мл), чем при МЗФО (36 ($29,4$; $43,0$) нг/мл, $p = 0,04$) и МЗФНМ ($8,7$ ($5,2$; $12,9$) нг/мл, $p = 0,001$), при этом медиана лептина при МЗФО также значимо превышала показатель при МЗФНМ ($p = 0,001$) [27].

Результаты исследования ЭССЕ-РФ показали, что в группе из 395 человек участники с МЗФО и МНЗФО значимо не отличались друг от друга по медиане лептина ($37,4$ ($23,5$; $55,8$) нг/мл против $37,3$ ($23,9$; $59,0$) нг/мл, $p = 0,41$) [21].

Таким образом, в мировой литературе преобладают данные о том, что уровень лептина при МНЗФ выше, чем при МЗФ.

РЕЗИСТИН

Резистин представляет собой богатый цистеином С-концевой пептид с молекулярной массой около 12,5 кДа, секретируемый преимущественно жировой тканью и макрофагами [28]. Свое название резистин получил потому, что в экспериментах его введение мышам вызывало у последних развитие ИР (а при применении препаратов-сенситайзеров инсулина (тиазолидиндионов) чувствительность к инсулину у таких мышей улучшалась) [29].

У человека резистин выступает в качестве важнейшего иммунного цитокина, индуцирует секрецию ФНО- α и целого ряда интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), которые относятся к провоспалительным цитокинам. Кроме того, резистин является одним из факторов, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции путем активации синтеза эндотелина 1, снижения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и уровня оксида азота, а также увеличения продукции молекул адгезии. Научно подтверждена связь резистина с атеросклерозом, ожирением и СД2 [29].

Исследования резистина в контексте МЗФ/МНЗФ в большинстве своем свидетельствуют об ассоциации повышенного уровня резистина с МНЗФ.

Так, в испанском исследовании, изучавшем адипоцитокиновый профиль в популяции старшего возраста с МЗФО, приняли участие 166 человек (75,9% женщин, средний возраст — $71,7 \pm 5,2$ года). После оценки показателей на старте исследования участники в течение 12 месяцев значительно изменили образ жизни: придерживались диеты с ограничением животных жиров и легкоусвояемых углеводов при умеренной физической нагрузке. Затем у них повторно определяли уровни адипоцитокинов в крови. В представленной выборке уровень резистина за 12 месяцев наблюдения снизился с $8,2 \pm 3,5$ нг/мл на старте исследования до $7,3 \pm 2,9$ нг/мл ($p < 0,001$) [30].

В работе из Индии 1304 человека разделены на четыре группы, согласно их метаболическому профилю (МЗФНМ — 462, МЗФО — 192, МНЗФНМ — 315, МНЗФО — 335 человек). Установлено, что уровень резистина был максимальным в группе МНЗФО, далее следовали группы МНЗФНМ, МЗФО и МЗФНМ ($p_{\text{тренда}} = 0,043$) [31].

В Греции проведено исследование уровней адипокинов у здоровых в остальном людей с предгипертензией ($n = 26$, 46,2% женщин, средний возраст — 52 ± 5 лет, средний

ИМТ — $23,0 \pm 1,5$ кг/м², среднее систолическое артериальное давление (АД) — 133 ± 2 мм рт. ст., среднее диастолическое АД — 87 ± 2 мм рт. ст.) и в контрольной группе ($n = 24$, 45,8% женщин, средний возраст — 53 ± 6 лет, средний ИМТ — $23,2 \pm 1,4$ кг/м², среднее систолическое АД — 116 ± 3 мм рт. ст., среднее диастолическое АД — 76 ± 2 мм рт. ст.). Выявлено, что лица с предгипертензией даже при отсутствии других компонентов метаболического синдрома имели более высокий уровень резистина в крови по сравнению с таковым в контрольной группе ($10,6 \pm 3,2$ нг/мл против $6,7 \pm 3,2$ нг/мл, $p < 0,01$) [32].

Таким образом, по данным литературы, повышение уровня резистина ассоциировано с метаболическим нездоровьем.

АДИПСИН

Адипсин — адипоцитокин, представляющий собой гомолог сериновой протеазы, имеющий молекулярную массу 28 кДа [33]. Известно, что уровни адипсина у пациентов с ожирением выше, чем у людей с нормальной массой тела [34, 35], при этом у больных СД2 концентрации адипсина ниже, чем у лиц без СД2 [33], хотя не все исследования дают однозначные результаты.

Сообщалось, что адипсин как компонент системы комплемента способен замедлять апоптоз β -клеток поджелудочной железы посредством активации С3а компонента комплемента, который является мощным стимулятором секреции инсулина [36], так что снижение уровня адипсина, наблюдаемое при СД2, может приводить к уменьшению количества β -клеток [33, 34].

В подтверждение этой гипотезы продемонстрировано, что длительное введение адипсина мышам с СД2 сохраняет массу β -клеток, блокируя их гибель и нарушение дифференцировки, тем самым повышая уровень инсулина и снижая концентрацию глюкозы в плазме [34], тогда как у мышей с гипoadипсинемией (с нокаутом гена адипсина) наблюдались гипoinsулинемия и гипергликемия [37].

Исследований адипсина в связи с МЗФ/МНЗФ в литературе сравнительно немного. Так, в польском исследовании ($n = 98$, 100% мужчины) всех участников разделили на группы МЗФО ($n = 27$), МНЗФО ($n = 22$) и МЗФНМ ($n = 49$) в качестве группы контроля. При сравнении медианы адипсина в изучаемой выборке выявлено, что максимальной она была в группе контроля и составила $1,37$ ($0,92$ – $1,96$) мг/л, далее снижалась в группе МНЗФО ($1,03$ ($0,85$ – $1,51$) мг/л) и еще больше в группе МЗФО ($0,98$ ($0,81$ – $1,24$) мг/л), $p_{\text{тренда}} < 0,05$ для всех групп.

Однофакторный регрессионный анализ также свидетельствует, что МЗФО связан со сниженным уровнем адипсина (ОШ = 0,76, 95% ДИ: 0,61–0,94, $p < 0,05$) [38].

J.S. Wang и соавт. сравнили уровни адипсина у участников с СД2, находившихся на диетотерапии ($n = 40$) и получавших метформин ($n = 40$), с показателями лиц без СД2 ($n = 240$). У людей без СД2 уровень адипсина оказался выше ($4,0 \pm 1,1$ мкг/мл), чем у больных СД2 на фоне диетотерапии ($3,4 \pm 1,0$ мкг/мл, $p < 0,001$) и приема метформина ($3,0 \pm 1,0$ мкг/мл, $p < 0,001$) [39].

При этом существуют исследования, результаты которых противоречат тезису о снижении уровня адипсина при ухудшении метаболического профиля. Так, в работе под руководством В.В. Климонтова ($n = 155$) показано, что пациенты с СД2 имели более высокие уровни адипсина, чем участники без нарушений углеводного обмена ($p < 0,0001$). По мнению авторов, несовпадение полученных результатов

по адипсину с литературными данными может быть связано с небольшим размером выборки, а также большим числом пациентов, получающих инсулинотерапию [40].

Подавляющее большинство литературных источников свидетельствуют о снижении уровня адипсина по мере ухудшения метаболического профиля.

ИНТЕРЛЕЙКИН 6

ИЛ-6 — один из важнейших провоспалительных цитокинов (молекулярная масса — 26 кДа), основной регулятор выработки белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка, фибриногена) [34, 41]. ИЛ-6 вырабатывается в основном активированными моноцитами и макрофагами, при этом около 30% ИЛ-6 секретируется адипоцитами, причем преимущественно локализованными в висцеральной области [34].

В контексте развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний ИЛ-6 рассматривается как один из индукторов ИР. Данный адипоцитокин способствует фосфорилированию серина в составе рецептора инсулина, что приводит к снижению чувствительности к инсулину. ИЛ-6 (совместно с ИЛ-1 β) препятствует трансформации белых адипоцитов в бурые, что усугубляет окислительный стресс в жировой ткани [42].

По данным литературы, концентрация ИЛ-6 прямо коррелирует с ИМТ и повышается при ожирении, метаболическом синдроме и СД2 [33]. По некоторым данным, ИЛ-6 потенцирует развитие ИР только в печени и жировой ткани, тогда как в нейронах и миоцитах может, наоборот, усиливать чувствительность к инсулину [43].

В исследовании Л.И. Князевой и соавт. показано, что лица с МНЗФО и СД2 ($n = 60$) имели более высокий уровень ИЛ-6 ($62,3 \pm 6,7$ пг/мл), чем участники с МНЗФНМ и СД2 ($48,3 \pm 4,1$ пг/мл, $p < 0,05$) и с МЗФНМ ($15,2 \pm 3,9$ пг/мл, $p < 0,05$) [44].

В крупном индийском исследовании 1304 человека разделены на группы по массе тела и метаболическому фенотипу (МЗФНМ — 462, МЗФО — 192, МНЗФНМ — 315, МНЗФО — 335). Уровень ИЛ-6 повышался от группы МЗФНМ к группам МЗФО, МНЗФНМ, МНЗФО ($p_{\text{тренда}} = 0,042$) [31].

Таким образом, ИЛ-6 является важным фактором формирования преимущественно метаболически нездорового фенотипа при разных значениях массы тела.

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α

ФНО- α — макрофагальный цитокин, получивший известность благодаря своей способности подавлять рост некоторых опухолей в исследованиях на лабораторных животных. Он представляет собой мембранный белок с молекулярной массой 17 кДа [30, 45].

Данные мировой литературы показывают, что ФНО- α является фактором, неблагоприятно влияющим на метаболическое здоровье. ФНО- α вызывает лимфоцитарную инфильтрацию жировой ткани, что способствует развитию в ней воспаления, а также стимулирует липолиз и возникновение ИР [46].

Еще в начале 1990-х гг. обнаружено, что ФНО- α экспрессируется и секретируется жировой тканью, а его концентрации положительно коррелируют с жировой массой и наличием ИР [34]. Так, в исследовании из Саудовской Аравии выборку из 128 человек (45,3% женщин) в возрасте 25–66 лет разделили на группы с СД2 ($n = 65$) и без нарушений угле-

водного обмена ($n = 63$). Выявлено, что лица с диабетом имели значимо более высокие ИМТ ($31,4 \pm 5,7$ кг/м² против $28,9 \pm 4,2$ кг/м², $p = 0,005$), HOMA-IR ($2,9 \pm 2,4$ против $1,5 \pm 0,8$, $p = 0,01$) и средний уровень ФНО- α ($7,5 \pm 2,5$ пг/мл против $6,2 \pm 3,0$ пг/мл, $p = 0,008$), чем здоровые участники [47].

В отношении вклада ФНО- α в формирование метаболических фенотипов данные разнятся. С одной стороны, в подтверждение негативного влияния ФНО- α на метаболический профиль свидетельствует тот факт, что целый ряд исследований продемонстрировал статистически значимые различия в уровнях ФНО- α у лиц с МЗФ и МНЗФ с разной массой тела.

В южнокорейском исследовании всех участников ($n = 456$) разделили на группы МЗФНМ (54,1%), МЗФО (14,5%), МНЗФНМ (14,5%), МНЗФО (16,9%). Средний уровень ФНО- α у участников с МНЗФНМ был максимальным ($3,9 \pm 2,2$ пг/мл) и значимо отличался от показателей в группах с МЗФО ($3,6 \pm 1,6$ пг/мл, $p < 0,002$) и МЗФНМ ($3,1 \pm 1,7$ пг/мл, $p < 0,002$). В группе МНЗФО уровень ФНО- α составил $3,8 \pm 1,6$ пг/мл и значимо не отличался от концентраций при МЗФО и МНЗФНМ ($p > 0,05$) [48].

В румынском исследовании ($n = 48$) сообщалось, что пациенты с морбидным ожирением (ИМТ $> 40,0$ кг/м²), имеющие как МЗФ, так и МНЗФ, значимо не отличались друг от друга по уровню ФНО- α ($35,45$ (30,2; 40,4) пг/мл при МЗФО против $34,2$ (24,4; 47,1) пг/мл, $p = 0,62$) [49].

Таким образом, ФНО- α патогенетически связан с развитием ИР, однако его вклад в формирование метаболического фенотипа при различных ИМТ остается предметом активного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в научном сообществе распространен взгляд на жировую ткань как на эндокринный орган, способный продуцировать большое количество разнообразных адипоцитокинов, вызывающих в жировой ткани персистирующее низкоинтенсивное воспаление и модулирующих обмен веществ.

Активно изучаются такие адипоцитокины, как адипонектин (способствует утилизации из крови высокоэнергетических субстратов, снижению ИР), лептин (регулирует потребление пищи, а повышение его концентрации связано с развитием ИР, артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. инфаркта миокарда), резистин (индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО- α и интерлейкинов), способствует развитию эндотелиальной дисфункции), адипсин (стимулирует секрецию инсулина, при снижении уровня адипсина нарастают ИР и, соответственно, гипергликемия), ИЛ-6 (провоспалительный адипоцитокин, способствует уменьшению чувствительности к инсулину и усугублению окислительного стресса в жировой ткани), ФНО- α (провоспалительный адипоцитокин, вызывает воспаление в жировой ткани, стимулирует липолиз и возникновение ИР). С МЗФ ассоциированы высокие уровни адипонектина и адипсина, с МНЗФ — лептина, резистина, ФНО- α , ИЛ-6.

Для того чтобы улучшить понимание патогенеза метаболических фенотипов и роли адипоцитокинов в формировании и удержании метаболически здорового фенотипа, необходимо продолжать крупные эпидемиологические исследования влияния адипоцитокинов на метаболизм. Это нужно для совершенствования фармакологических механизмов борьбы с кардиометаболическими заболеваниями.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Алферова В.И. — сбор и анализ материала, написание и редактирование текста; Мустафина С.В. — концепция и дизайн работы, проверка критически важного содержания, утверждение текста 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: Alferova, V.I. — analysis of material, writing and editing the text; Mustafina, S.V. — concept and design of the article, verification of critical content, approval of the text of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Работа выполнена в рамках бюджетной темы (рег. № 122031700094-5) «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

The work was carried out within the framework of the budgetary theme of research work Reg. No. 122031700094-5 "Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment".

Об авторах / About the authors

Алферова Влада Игоревна / Alferova, V.I. — аспирант, врач-эндокринолог НИИТПМ — филиал 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

Мустафина Светлана Владимировна / Mustafina, S.V. — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиал 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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96–105. Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):96–105. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12809
- Симонова Г.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербачева Л.В. и др. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3821. [Simonova G.I., Mustafina S.V., Rymar O.D., Scherbacova L.V. et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular and all-cause mortality: data of 14-year prospective cohort study in Siberia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3821. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3821
- Muñoz-Garach A., Cornejo-Pareja I., Tinahones F.J. Does metabolically healthy obesity exist? *Nutrients*. 2016;8(6):320. DOI: 10.3390/nu8060320
- Мустафина С.В., Винтер Д.А., Рымар О.Д., Щербачева Л.В. и др. Фенотипы ожирения и риск развития инфаркта миокарда, по данным проспективного когортного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;6:109–14. Mustafina S.V., Vinter D.A., Rymar O.D., Scherbacova L.V. et al. Obesity phenotypes and the risk of myocardial infarction: a prospective cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;6:109–14. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-109-114
- Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. *Альманах клинической медицины*. 2015;1(1):75–86. Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;1(1):75–86. (in Russian). DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86
- Phillips C.M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2017;1391(1):85–100. DOI: 10.1111/nyas.13230
- Спиридонов А.Н., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Адипокины/цитокины и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*. 2022;18(2):157–64. Spiridonov A.N., Khudiakova A.D., Ragino Yu.I. Adipokines/cytokines and disturbances in lipid metabolism. *Atherosclerosis*. 2022;18(2):157–64. (in Russian). DOI: 10.52727/2078-256X-2022-18-2-157-164
- Рябова Е.А., Рагино Ю.И. Провоспалительные адипокины и цитокины при абдоминальном ожирении как фактор развития атеросклероза и патологии почек. *Атеросклероз*. 2021;17(4):101–10. Ryabova E.A., Ragino Yu.I. Proinflammatory adipokines and cytokines in abdominal obesity as a factor in the development of atherosclerosis and renal pathology. *Atherosclerosis*. 2021;17(4):101–10. (in Russian). DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-101-110
- Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A., Ziyaiyan A. et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients*. 2021;13(4):1180. DOI: 10.3390/nu13041180
- Francisco V., Pino J., Gonzalez-Gay M.A., Mera A. et al. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *British J. Pharmacol.* 2018;175(10):1569–79. DOI: 10.1111/bph.14181
- Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение — основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):142–9. Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A. Obesity is the basis of metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):142–9. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12707
- Han W., Yang S., Xiao H., Wang M. et al. Role of adiponectin in cardiovascular diseases related to glucose and lipid metabolism disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(24):15627. DOI: 10.3390/ijms232415627
- Танянский Д.А., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):103–11. Tanyanskiy D.A., Denisenko A.D. The influence of adiponectin on carbohydrates, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):103–11. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12754
- Lopez-Yus M., Lopez-Perez R., Garcia-Sobreviela M.P., Del Moral-Bergos R. et al. Adiponectin overexpression in C2C12 myocytes increases lipid oxidation and myofiber transition. *J. Physiol. Biochem.* 2022;78(2):517–25. DOI: 10.1007/s13105-021-00836-7
- Wada T., Yamamoto Y., Takasugi Y., Ishii H. et al. Adiponectin regulates the circadian rhythm of glucose and lipid metabolism. *J. Endocrinol.* 2022;254(2):121–33. DOI: 10.1530/JOE-22-0006
- Косыгина А.В. Адипоцитокины в научной и клинической практике. *Ожирение и метаболизм*. 2011;8(1):32–9. Kosygina A.V. Adipocytokines in scientific and clinical practice. *Obesity and Metabolism*. 2011;8(1):32–9. (in Russian). DOI: 10.14341/2071-8713-5189
- Ahl S., Guenther M., Zhao S., James R. et al. Adiponectin levels differentiate metabolically healthy vs unhealthy among obese and nonobese white individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(11):4172–80. DOI: 10.1210/jc.2015-2765
- Doumatey A.P., Bentley A.R., Zhou J., Huang H. et al. Paradoxical hyperadiponectinemia is associated with the metabolically healthy obese (MHO) phenotype in African Americans. *J. Endocrinol. Metab.* 2012;2(2):51–65. DOI: 10.4021/jem95W

19. Aguilar-Salinas C.A., García E.G., Robles L., Riaño D. et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(10):4075–9. DOI: 10.1210/jc.2007-2724
20. Панова Е.И., Пиманкина М.С., Каратаева О.В. Клинические особенности и инсулинорезистентность у мужчин с метаболически нездоровым фенотипом ожирения. *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(4):288–95. Panova E.I., Pimankina M.S., Karataeva O.V. Clinical features and insulin resistance in men with a metabolically unhealthy obesity phenotype. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(4):288–95. (in Russian). DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-288-295
21. Бояринова М.А., Орлов А.В., Ротарь О.П., Алиева А.С. и др. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Кардиология.* 2016;56(8):40–5. Boyarinova M.A., Orlov A.V., Rotar O.P., Alieva A.S. et al. Adipokines level in metabolically healthy obese Saint-Petersburg inhabitants (ESSE-RF). *Kardiologiya.* 2016;56(8):40–5. (in Russian). DOI: 10.18565/cardio.2016.8.40-45
22. Perakakis N., Farr O.M., Mantzoros C.S. Leptin in leanness and obesity: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;77(6):745–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.069
23. Villanueva-Carmona T., Cedó L., Madeira A., Ceperuelo-Mallafre V. et al. SUCNR1 signaling in adipocytes controls energy metabolism by modulating circadian clock and leptin expression. *Cell Metab.* 2023;35(4):601–19.e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.03.004
24. Zhao S., Kusminski C.M., Elmquist J.K., Scherer P.E. Leptin: less is more. *Diabetes.* 2020;69(5):823–9. DOI: 10.2337/dbi19-0018
25. Salem A.M. Variation of leptin during menstrual cycle and its relation to the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis: a systematic review. *Int. J. Womens Health.* 2021;13:445–58. DOI: 10.2147/IJWH.S309299
26. Jamar G., Caranti D.A., de Cassia Cesar H., Masquio D.C.L. et al. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: hyperleptinemia in metabolically healthy obese. *Appetite.* 2017;108:477–82. DOI: 10.1016/j.appet.2016.11.013
27. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(1):30–4. Smirnova E.N., Shulkina S.G. Leptin, soluble leptin receptor, and free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism.* 2017;14(1):30–4. (in Russian). DOI: 10.14341/omet2017130-34
28. Macchi C., Greco M.F., Botta M., Sperandio P. et al. Leptin, resistin, and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: the role of STAT3. *Am. J. Pathol.* 2020;190(11):2226–36. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.07.016
29. Al-Muzafar H.M., Alshehri F.S., Amin K.A. The role of pioglitazone in antioxidant, anti-inflammatory, and insulin sensitivity in a high fat-carbohydrate diet-induced rat model of insulin resistance. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2021;54(8):e10782. DOI: 10.1590/1414-431X2020e10782
30. Cobos-Palacios L., Ruiz-Moreno M.I., Vilches-Perez A., Vargas-Candela A. et al. Metabolically healthy obesity: inflammatory biomarkers and adipokines in elderly population. *PLoS One.* 2022;17(6):e0265362. DOI: 10.1371/journal.pone.0265362
31. Indulekha K., Surendar J., Anjana R.M., Geetha L. et al. Metabolic obesity, adipocytokines, and inflammatory markers in Asian Indians — CURES-124. *Diabetes Technol. Ther.* 2015;17(2):134–41. DOI: 10.1089/dia.2014.0202
32. Papadopoulos D.P., Makris T.K., Krespi P.G., Poulakou M. et al. Adiponectin and resistin plasma levels in healthy individuals with prehypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2005;7(12):729–33. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2005.04888.x
33. Tafere G.G., Wondafrash D.Z., Zewdie K.A., Assefa B.T. et al. Plasma adipin as a biomarker and its implication in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020;13:1855–61. DOI: 10.2147/DMSO.S253967
34. Gu X., Wang L., Liu S., Shan T. Adipose tissue adipokines and lipokines: Functions and regulatory mechanism in skeletal muscle development and homeostasis. *Metabolism.* 2023;36139:155379. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155379
35. Guo D., Liu J., Zhang P., Yang X. et al. Adiposity measurements and metabolic syndrome are linked through circulating neuregulin 4 and adipin levels in obese adults. *Front. Physiol.* 2021;12:667330. DOI: 10.3389/fphys.2021.667330
36. Milek M., Moulla Y., Kern M., Stroh C. et al. Adipin serum concentrations and adipose tissue expression in people with obesity and type 2 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(4):2222. DOI: 10.3390/ijms23042222
37. Gómez-Banoy N., Guseh J.S., Li G., Rubio-Navarro A. et al. Adipin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. *Nat. Med.* 2019;25(11):1739–47. DOI: 10.1038/s41591-019-0610-4
38. Lejawa M., Osadnik K., Czuba Z., Osadnik T. et al. Association of metabolically healthy and unhealthy obesity phenotype with markers related to obesity, diabetes among young, healthy adult men. analysis of MAGNETIC Study. *Life (Basel).* 2021;11(12):1350. DOI: 10.3390/life11121350
39. Wang J.S., Lee W.J., Lee I.T., Lin S.Y. et al. Association between serum adipin levels and insulin resistance in subjects with various degrees of glucose intolerance. *J. Endocr. Soc.* 2018;3(2):403–10. DOI: 10.1210/je.2018-00359
40. Климонтов В.В., Булумбаева Д.М., Бгатов Н.П., Таскаева Ю.С. и др. Концентрации адипокинов в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с распределением, гипертрофией и васкуляризацией подкожной жировой ткани. *Сахарный диабет.* 2019;22(4):336–47. Klimontov V.V., Bulumbaeva D.M., Bgatova N.P., Taskaeva Yu.S. et al. Serum adipokine concentrations in patients with type 2 diabetes: the relationships with distribution, hypertrophy and vascularization of subcutaneous adipose tissue. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(4):336–47. (in Russian). DOI: 10.14341/DM10129
41. Kang S., Narazaki M., Metwally H., Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J. Exp. Med.* 2020;217(5):e20190347. DOI: 10.1084/jem.20190347
42. Kristóf E., Klusóczki Á., Veress R., Shaw A. et al. Interleukin-6 released from differentiating human beige adipocytes improves browning. *Exp. Cell Res.* 2019;377(1–2):47–55. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.02.015
43. Kogelman L.J., Fu J., Franke L., Greve J.W. et al. Inter-tissue gene co-expression networks between metabolically healthy and unhealthy obese individuals. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167519. DOI: 10.1371/journal.pone.0167519
44. Князева Л.И., Окрачкова И.В., Бондырева А.В., Маслова Т.А. Динамика показателей активности иммунного воспаления у больных сахарным диабетом типа 2 под влиянием терапии. *Современные проблемы науки и образования.* 2012;5:21. Knyazeva L.I., Okrachkova I.V., Bondyryeva A.V., Maslova T.A. Changes of parameters of immune inflammation activity in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing treatment. *Modern Problems of Science and Education.* 2012;5:21. (in Russian)
45. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2022;6(9):523–7. Tereshchenko I.V., Kayushev P.E. Tumor necrosis factor α and its role in pathologies. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(9):523–7. (in Russian). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527
46. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. *Артериальная гипертензия.* 2015;21(4):356–70. Kovalyova Yu.V. Adipose tissue hormones and their role for female fertility and metabolic disorders. *Arterial Hypertension.* 2015;21(4):356–70. (in Russian). DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370
47. Alzamil H. Elevated serum TNF- α is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance. *J. Obes.* 2020;2020:5076858. DOI: 10.1155/2020/5076858
48. Lee T.H., Jeon W.S., Han K.J., Lee S.Y. et al. Comparison of serum adipocytokine levels according to metabolic health and obesity status. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2015;30(2):185–94. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.2.185
49. Cătoi A.F., Părvu A.E., Andreicuț A.D., Mironiuc A. et al. Metabolically healthy versus unhealthy morbidly obese: chronic inflammation, nitro-oxidative stress, and insulin resistance. *Nutrients.* 2018;10(9):1199. DOI: 10.3390/nu10091199

Поступила / Received: 10.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 27.02.2023



Основные принципы дифференциальной диагностики типов сахарного диабета у лиц молодого возраста

А.К. Овсянникова¹ ✉, Р.Б. Галенок^{1, 2}, О.Д. Рымар¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: изучить особенности течения разных типов сахарного диабета (СД) у лиц молодого возраста.

Основные положения. У лиц с дебютом СД в молодом возрасте сложно верифицировать корректный тип СД, поэтому необходимо знать особенности дебюта и течения каждого типа. При СД 1 типа определяется тяжелая дисфункция β-клеток поджелудочной железы. Медленно развивающийся иммуноопосредованный СД диагностируется при наличии антител к глутаматдекарбоксилазе: к β-клеткам, тирозинфосфатазе, инсулину, транспортеру цинка 8, но без необходимости лечения инсулином в течение 1 года после постановки диагноза. Для СД 2 типа характерны нормальный или повышенный уровень С-пептида, отсутствие антител, наличие признаков метаболического синдрома. У лиц молодого возраста может верифицироваться СД с аутосомно-доминантным наследованием, обусловленный патогенными мутациями в ассоциированных генах, — MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).

Заключение. Анализ данных литературы показывает необходимость тщательной дифференциальной диагностики типа СД при обнаружении гипергликемии у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: медленно развивающийся иммуноопосредованный сахарный диабет, MODY, сахарный диабет, пациенты молодого возраста.

Для цитирования: Овсянникова А.К., Галенок Р.Б., Рымар О.Д. Основные принципы дифференциальной диагностики типов сахарного диабета у лиц молодого возраста. Доктор.Ру. 2023;22(4):24–28. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-24-28



Key Principles of Differential Diagnosis of Diabetes Mellitus Types in Young Patients

A.K. Ovsyannikova¹ ✉, R.B. Galenok^{1, 2}, O.D. Rymar¹

¹ 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

² Novosibirsk State Medical University; 52 Krasny Ave, Novosibirsk, Russian Federation 630091

ABSTRACT

Aim: To study peculiarities of various types of diabetes mellitus (DM) in young patients.

Key points. In patients with DM onset in young age, it is challenging to correctly identify the DM type, therefore, it is essential to know the peculiarities of the onset and progression of each type. DM1 patients present with severe pancreatic β-cell dysfunction. Slow immune-mediated DM is diagnosed in the presence of glutamic acid decarboxylase antibodies, but without any need to use insulin for 1 year after the diagnosis. DM2 is characterised with normal or elevated C-peptide levels, absence of antibodies, and presence of some signs of metabolic syndrome. In young patients, DM with autosomal dominant inheritance can be verified, which is caused by pathogenic mutations in associated genes — MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).

Conclusion. A review of literature demonstrates the need in thorough differential diagnosis of a DM type if young patients present with hyperglycaemia.

Keywords: slow immune-mediated diabetes mellitus, MODY, diabetes mellitus, young patients.

For citation: Ovsyannikova A.K., Galenok R.B., Rymar O.D. Key principles of differential diagnosis of diabetes mellitus types in young patients. Doctor.Ru. 2023;22(4):24–28. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-24-28

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических заболеваний, проявляющихся хронической гипергликемией, возникающей в результате инсулинорезистентности (ИР) или относительной инсулиновой недостаточности [1]. Учитывая появление новых аспектов патогенеза нарушений углеводного обмена и сопоставление их с клиническими прояв-

лениями, некоторыми авторами предложена новая классификация СД, основанная на кластерах ряда признаков. Такое ранжирование предусматривает возможность раннего назначения патогенетического лечения и прогнозирование развития хронических осложнений СД [2].

Впервые новые принципы классификации СД были предложены Э. Альквист и соавт. в 2018 г. Авторы проанализиро-

✉ Овсянникова Алла Константиновна / Ovsyannikova, A.K. — E-mail: aknikolaeva@bk.ru

вали клинические данные более 10 000 больных СД старше 18 лет из скандинавских стран. На основании ведущих признаков, а именно возраста пациента на момент манифестации заболевания, индекса массы тела (ИМТ), наличия антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), индекса ИР (HOMA2-IR) и базальной секреции β -клеток (HOMA2-P) были предложены пять различных групп (кластеров) СД:

1. Тяжелый аутоиммунный диабет (severe autoimmune diabetes, SAID).
2. Тяжелый инсулин-дефицитный диабет (severe insulin-deficient diabetes, SIDD).
3. Тяжелый инсулинрезистентный диабет (severe insulin-resistant diabetes, SIRD).
4. Умеренный диабет, связанный с ожирением (mild obesity-related diabetes, MOD).
5. Умеренный возрастной диабет (mild age-related diabetes, MARD).

Первый кластер составляют больные молодого возраста со сниженным ИМТ, плохим гликемическим контролем, у которых определяются повышенный титр антител к GAD, высокий уровень HbA1c и выраженное снижение индекса HOMA2-P. В классификации ВОЗ 1999 г. SAID соответствует СД 1 типа (СД1). Кластер SIDD значительно схож с SAID по набору признаков. Единственное отличие — отсутствие у принадлежавших к кластеру SIDD антител к GAD. Для пациентов с SAID и SIDD характерно развитие осложнений СД: кетоацидоза и диабетической ретинопатии. В кластер SIRD входят люди с высокими ИМТ и индексом HOMA2-IR. У этих больных СД часто снижена скорость клубочковой фильтрации и высок риск развития микроальбуминурии и хронической болезни почек. Для пациентов с SIRD также характерна более высокая частота развития неалкогольной жировой болезни печени. К кластеру MOD исследователи отнесли лиц с высоким ИМТ, умеренным повышением индекса HOMA2-IR и незначительным снижением индекса HOMA2-P. В кластер MARD попали пожилые пациенты со стабильным течением СД и нормальным индексом HOMA2-IR [2]. Данная классификация не учитывает моногенные формы СД, которые часто диагностируются в молодом возрасте.

У пациентов молодого возраста проведение дифференциальной диагностики типа СД в дебюте заболевания затруднено, поэтому необходимо представлять особенности манифестации каждого типа диабета [3]. Наиболее распространенными формами СД среди лиц молодого возраста (дебют до 45 лет) являются СД 1 и СД 2 типов (СД2). СД1 характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина, поэтому единственным видом терапии СД1 является заместительная инсулинотерапия. СД2 — это многофакторное заболевание. К основным звеньям его патогенеза относят развитие ИР, дисфункцию α - и β -клеток поджелудочной железы, нарушение инкретинового ответа, парадоксальную реабсорбцию глюкозы в почках и др. Лечение СД2 осуществляется преимущественно пероральными сахароснижающими препаратами, действие которых основано на коррекции основных звеньев патогенеза данного заболевания [3, 4].

Цель обзора — изучить особенности течения разных типов СД у лиц молодого возраста.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Клинические симптомы СД2 с дебютом в молодом возрасте различны. По данным литературы, в Новосибирске в 59% случаев течение заболевания проходило бессимптом-

но [4]. Классические симптомы гипергликемии: полидипсия, полиурия, снижение остроты зрения, онемение и судороги в ногах — диагностируются в 20% случаев. В 25% случаев проявлением СД2 у молодых является кетоацидоз. У данных пациентов могут наблюдаться нарушение роста, ночной энурез, в некоторых случаях потеря веса [5]. Показано более выраженное нарушение липидного профиля среди пациентов с СД2 с ранним началом, чем у пациентов с поздним началом [6]. У пациентов в возрасте 18–45 лет иногда определяется полиморбидность, среди которой наиболее часто диагностируются артериальная гипертензия, заболевания печени и почек [7]. СД2 с дебютом в молодом возрасте имеет высокие риски развития осложнений, которые быстро прогрессируют [8]. Абсолютный риск сердечно-сосудистых осложнений у молодых пациентов с СД2 будет ниже, чем у пациентов среднего и пожилого возраста, но в дальнейшем из-за более длительной гипергликемии осложнения могут привести к раннему летальному исходу. Таким образом, пациент с дебютом СД2 в 25 лет будет иметь абсолютный риск осложнений ниже, чем пациент с дебютом СД2 в 55 лет, но к моменту, когда им исполнится 65 лет, ситуация изменится: абсолютный и относительный риск осложнений будет выше у того пациента, у которого СД2 диагностировали в молодом возрасте.

Манифестация СД1 в 80% случаев сопровождается кетоацидозом [9]. У большинства пациентов с СД1 достижение целевых значений HbA1c является сложной задачей, лишь треть лиц с этим типом СД в молодом возрасте имеют уровень HbA1c менее 8%, а подавляющее большинство пациентов находятся в состоянии хронической декомпенсации заболевания [10]. Поэтому перед врачами стоит задача коррекции уровня глюкозы в крови при помощи интенсивной инсулинотерапии.

Кроме СД1 и СД2 в молодом возрасте могут быть верифицированы более редкие формы: медленно развивающийся иммуноопосредованный СД (Latent Autoimmune Diabetes mellitus in Adults, LADA), диабет взрослого типа у молодых (Maturity-Onset Diabetes of the Young, MODY) и др. Врачу не всегда удается безошибочно определить тип СД на основании клинических признаков. В этих случаях следует рассмотреть возможность использования гормональных, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования. Верификация корректного типа диабета при диагностировании СД у лиц молодого возраста необходима для определения тактики ведения данного заболевания [11].

MODY наследуется по аутосомно-доминантному типу и, по оценкам, составляет 1–2% случаев диабета. К развитию MODY приводят патогенные мутации в генах, кодирующих факторы транскрипции HNF1A, HNF4A и HNF1B, а также гликолитический фермент глюкокиназу (GCK). Гипергликемия при MODY диагностируется чаще на 2–4-м десятилетии жизни и не соответствует клиническим особенностям ни СД1, ни СД2. У пациентов с MODY отсутствует абсолютная потребность в инсулине, не характерен кетоз, в отличие от СД1. При MODY очень редко определяются избыточный вес, ожирение и признаки ИР, поэтому течение СД этого типа отличается от СД2. Часто СД диагностируется, по крайней мере, в двух поколениях, хотя это не абсолютный признак MODY.

Верификация патогенной мутации в генах, ассоциированных с MODY, является критерием для постановки диагноза [12]. HNF1A-MODY и HNF4A-MODY имеют очень похожие клинические признаки и приводят к прогрессирующей дисфункции β -клеток. Пациенты с HNF1A-MODY имеют сниженный почечный порог глюкозы, что приводит к глюкозурии, часто до верификации диагноза СД. При HNF4A-MODY часто определяется

гиперинсулинемия внутриутробно с макросомией плода при рождении (> 4 кг) и транзиторная неонатальная гипогликемия. Гипогликемия при низких начальных дозах производных сульфонилмочевины (ПСМ) указывает на высокую вероятность HNF1A/4A-MODY [11]. Мутации в гене GCK вызывают снижение порога глюкозы для секреции инсулина, что приводит к невысокой гипергликемии без значительного постпрандиального повышения уровня глюкозы. Гипергликемия при GCK-MODY присутствует на протяжении всей жизни, но обычно протекает бессимптомно и выявляется при случайном измерении уровня глюкозы в крови (например, во время беременности). Наличие у пациента других клинических признаков в сочетании с диабетом должно рассматриваться как показание к проведению молекулярно-генетического исследования. Например, мутации в гене HNF1B связаны с почечными кистами и мочеполовыми аномалиями [12].

Правильная верификация типа СД у молодых пациентов позволяет назначить патогенетическую терапию [13]. Небольшая доза ПСМ является рекомендуемой терапией первой линии при HNF1A-/HNF4A-MODY. Типичная начальная доза составляет 30 мг гликлазида или 1,75 мг глибенкламида 1 раз в день. Большинство пациентов при этом лечении достигают целевых значений гликемии, а HbA1c остается в целевом диапазоне в течение многих лет [14]. Препараты, которые с осторожностью назначают при HNF1A-MODY, относятся к классу ингибиторов котранспортера натрия/глюкозы 2 (SGLT2), поскольку дефицит HNF1A уже снижает экспрессию SGLT2. Пациенты с HNF1B-MODY не чувствительны к ПСМ и обычно нуждаются в инсулине раньше, чем другие подтипы MODY. Антигипергликемическая терапия при GCK-MODY не рекомендуется, и лечение, которое было начато ранее, может быть прекращено, а уровень HbA1c не меняется при отмене антигипергликемических препаратов [15]. При любом типе MODY родственникам с диабетом следует предложить генетическое исследование на мутацию, определенную у пробанда, поскольку они могут иметь бессимптомную гипергликемию [16].

LADA — это аутоиммунный диабет, который начинается после 35 лет и не требует назначения инсулина для гликемического контроля по крайней мере в течение первых 6 мес после постановки диагноза. Он имеет общие генетические, иммунологические и метаболические особенности с СД1 и СД2 [16]. LADA — это по определению болезнь взрослых.

Общество иммунологии диабета определило три критерия для диагностики LADA:

- возраст старше 35 лет;
- положительные аутоантитела к островковым β -клеткам;

- отсутствие абсолютной потребности в инсулине в течение по крайней мере первых 6 мес после постановки диагноза.

LADA иммунологически подобен СД1, поскольку присутствуют антитела к островковым β -клеткам, хотя и в более низких титрах, а разрушение β -клеток поджелудочной железы прогрессирует гораздо медленнее по сравнению с классическим СД1 [17]. У большинства этих пациентов наблюдается гипергликемия, уровень которой ниже, чем при СД1, часто LADA не диагностируется и лечится как СД2 [18]. Только позже становится понятно, что уровень глюкозы у пациентов с этим типом СД плохо контролируется пероральными сахароснижающими препаратами, особенно ПСМ, что в конечном итоге требует назначения инсулинотерапии [19]. Основные характеристики СД различных типов у лиц молодого возраста представлены в табл.

LADA представляет собой гетерогенное заболевание, при котором у одних пациентов выявляются высокие титры антител, низкий ИМТ, и они быстрее переходят на инсулинотерапию, а у других пациентов с низкими титрами антител, признаками ИР (высокий ИМТ) позже появляется потребность в инсулинотерапии [20]. В развитии LADA имеют значение и генетические факторы. Как и при СД1, риск развития LADA наиболее высок у носителей определенных гаплотипов HLA. Гены HLA кодируют основные антигены гистосовместимости, которые выполняют важные иммунорегуляторные функции, поэтому не удивительно, что LADA вызывается нарушением регуляции иммунитета. Однако факторы, провоцирующие аутоиммунитет, не установлены. Оценка ИР с помощью HOMA-IR показала, что у пациентов с LADA ИР сходна с таковой при СД2 даже после коррекции ИМТ [21]. Таким образом, патофизиология этого типа СД включает как аутоиммунные, так и метаболические нарушения при ИР.

У пациентов с LADA остаточный уровень С-пептида обычно выше, чем при СД1, но ниже, чем при СД2 [22]. Уровни С-пептида при этом типе СД обратно пропорциональны титру антител к GAD. После постановки диагноза LADA назначаются немедикаментозные методы лечения, включая диету с подсчетом углеводов и калорий, физические упражнения, и проводится профилактика осложнений. Поскольку LADA является гетерогенным состоянием, фармакологическое лечение должно быть персонализировано для достижения максимального терапевтического эффекта. Терапия, которая сохранит функцию β -клеток, является приоритетной [23]. ПСМ — не оптимальный выбор при LADA. Эти препараты вызывают истощение β -клеток, о чем свидетельствует падение уровня С-пептида,

Таблица / Table

Характеристики различных типов СД у лиц молодого возраста
Characteristics of DM types in young patients

Характеристика	СД1	СД2	GCK-MODY	HNF1A-MODY, HNF4A-MODY	LADA
Возраст при диагностике, лет	10–30	> 25	С рождения	10–45	> 35
Антитела к β -клеткам	$> 90\%$	Редко	Нет	Нет	100%
Наследственность	10%	Часто	Не всегда диагностируется	60–90%	Редко
Уровень С-пептида	Очень низкий	Высокий	Нормальный	Нормальный или незначительно снижен	Прогрессивное снижение
Проявления ИР	Нет	Есть	Нет	Нет	Нет

более ранняя потребность в инсулинотерапии. Хотя метформин может изначально помочь в контроле гликемии у пациентов с LADA с высоким ИМТ, он сам по себе не может сохранить функцию β -клеток или замедлить их разрушение. Тиазолидиндионы оказывают противовоспалительное действие на β -клетки и могут продлевать их выживание, а также могут быть полезны при использовании на ранней стадии LADA. Их можно комбинировать с инсулином. Розиглитазон — единственный препарат, изучаемый при данном типе СД [24]. Необходимы более длительные исследования других препаратов этого класса, таких как пиоглитазон.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП4) показали многообещающие результаты в отдельности или в сочетании с инсулином в сохранении функции β -клеток при LADA [25]. ДПП4 влияют на метаболический контроль, увеличивая уровни глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) и других пептидов. Их основное действие заключается в повышении уровня ГПП1, подавлении глюкагона и увеличении секреции инсулина после нагрузки глюкозой путем активации рецепторов ДПП4 в желудочно-кишечном тракте и головном мозге. Рецепторы ДПП4 также идентифицированы на поверхности Т-лимфоцитов, где они могут влиять на иммунную регуляцию. Это последнее действие может иметь важное значение для замедления разрушения β -клеток иммунной системой при LADA [26, 27]. До сих пор эти исследования с ингибиторами ДПП4 были либо недостаточными, либо непродолжительными. Эта категория препаратов имеет потенциальную

ценность, и необходимы дополнительные исследования, прежде чем рутинно рекомендовать их для пациентов с LADA.

Таким образом, СД представляет собой гетерогенную группу различных патологий, характеризующихся этиологическими, патогенетическими и клиническими особенностями. В связи с этим не существует универсальных советов по ведению пациентов с СД. Начальные исследования при выявлении гипергликемии у пациентов молодого возраста должны включать определение глюкозы, HbA1c, С-пептида и антител к β -клеткам, GAD, тирозинфосфатазе, инсулину, транспортеру цинка 8. Если уровень глюкозы > 15 ммоль/л, следует проверить уровень кетонов, при MODY они обычно отсутствуют [28, 29]. Определение уровня С-пептида является необходимым исследованием, поскольку показывает эндогенную секрецию инсулина, которая резко снижается при СД1 через 1–3 года после постановки диагноза [30, 31]. При MODY С-пептид остается в пределах нормы, а антитела отрицательные. Незначительная гипергликемия натощак и HbA1c $< 7,0\%$ указывают на GSK-MODY.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обнаружении гипергликемии у лиц молодого возраста необходима тщательная дифференциальная диагностика типа СД. При выявлении у пациента нетипичных клинических и лабораторных проявлений заболевания целесообразно проанализировать возможность наличия у него неклассических форм диабета.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Овсянникова А.К. — формирование концепции статьи, обзор публикаций по теме статьи; Галенок Р.Б. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Рымар О.Д. — 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: Ovsyannikova, A.K. — concept of the article; thematic publications review. R. B. Galenok — thematic publications review; manuscript preparation. Ryamar, O.D. — review of critically important material, 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 написана при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — докторов наук MD-3017.2022.3.

An article written with the support of a grant from the President of the Russian Federation for state support of young high scientists — Doctors of Sciences MD-3017.2022.3.

Об авторах / About the authors

Овсянникова Алла Константиновна / Ovsyannikova, A.K. — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7431-5997. <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>. E-mail: aknikolaeva@bk.ru

Галенок Регина Борисовна / Galenok, R.B. — младший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; студентка 6 курса ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. 630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 7835-4511. <https://orcid.org/0000-0001-7699-3211>. E-mail: rgalenok@gmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна / Ryamar, O.D. — д. м. н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>. E-mail: orymar23@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(15):1–148. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. Standards of specialized diabetes care.

Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(S1):1–148. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12802

2. Куденцова Л.А., Давыдов Д.В., Чернавский С.В., Стремouxов А.А. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему. Лечащий врач. 2022;(5-6):84–90. Kudentsova L.A., Davydov D.V., Chernavsky S.V., Stremoukhov A.A. Classification of diabetes: a new view

- on the problem. *Lechaschi Vrach.* 2022;(5-6):84–90. (in Russian). DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.015
3. Eizirik D.L., Pasquali L., Snop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16:349–362. DOI: 10.1038/s41574-020-0355-7
4. Овсянникова А.К., Зубарева Д.Ю. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа у лиц молодого возраста. *Медицинский совет.* 2022;16(10):57–61. Ovsyannikova A. K., Zubareva D. Y. Features of the course of type 2 diabetes in young persons. *Medical council.* 2022;16(10):57–61. (in Russian). DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-10-57-61
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020;23(25):4–102. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Type 2 diabetes mellitus in adults. *Diabetes mellitus.* 2020;23(25):4–102. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12507
6. Кононенко И.В., Шестакова М.В., Елфимова А.Р. и др. Этнические различия факторов риска и распространенности сахарного диабета 2 типа у взрослого населения Российской Федерации. *Сахарный диабет.* 2022;25(5):418–438. Kononenko I.V., Shestakova M.V., Elfimova A.R. et al. Ethnic differences in risk factors and prevalence of type 2 diabetes in the adult population of the Russian Federation. *Diabetes mellitus.* 2022;25(5):418–438. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12935
7. Жаббаров О.О., Умарова З.Ф., Турсунова Л.Д. и др. Ассоциация полиморфных маркеров *Leu28p* гена *Apoe* и *Pro12ala* гена *Pparg2* при диабетической нефропатии у больных СД 2 типа. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* 2023;4(1):146–152. Zhabbarov O.O., Umarova Z.F., Tursunova L.D. et al. Association of polymorphic markers *Leu28p* of the *Apoe* gene and *Pro12ala* of the *Pparg2* gene in diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* 2023;4(1):146–152. (in Russian). DOI: 10.17605/OSF.IO/G2ZSJ
8. Никонова Т.В. Сахарный диабет 1-го типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуногенетические и гормонально-метаболические аспекты. *Международный эндокринологический журнал.* 2011;(7):24–32. Nikonova T.V. Type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults (LADA): clinical, immunogenetic and hormonal-metabolic aspects. *International Journal of Endocrinology.* 2011;(7):24–32. (in Russian).
9. Ayca Z., Berberoglu M., Adiyaman P. et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in children (LADC) with autoimmune thyroiditis and Celiac disease. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018;17(11):1565–1569. DOI: 10.1515/jpem.2004.17.11.1565
10. Поздняк А.О. Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): вопросы и перспективы лечения. *Медицинский альманах.* 2019;(3):8–9. Pozdnyak A.O. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): issues and prospects for treatment. *Medical almanach.* 2019;(3):8–9. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-112-117
11. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение. *Доктор.Ру.* 2017;(13–14):44–51. Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Type 2 diabetes mellitus: is it easy to diagnose and how to choose a treatment. *Doctor.Ru.* 2017;(13–14):44–51. (in Russian).
12. Tosur M., Philipson L.H. Precision diabetes: lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J. Diabetes Invest.* 2022;13(9):1465–1471. DOI: 10.1111/jdi.13860
13. Jung M.K., Kwak J.E., Shin E.C. IL-17A-producing *Foxp3+* regulatory T cells and human diseases. *Immune Netw.* 2019;17(5):276–286. DOI: 10.4110/in.2017.17.5.276.
14. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А. и др. Диагностика и лечение моногенных форм сахарного диабета: в фокусе MODY-диабет. *Архив внутренней медицины.* 2022;12(6):430–437. Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Z.A. et al. Diagnosis and treatment of monogenic forms of diabetes mellitus: MODY-diabetes in focus. *Archive of Internal Medicine.* 2022;12(6):430–437. (in Russian). DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437
15. Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Рымар О.Д. Определение значимых факторов для проведения дифференциальной диагностики сахарного диабета 2 типа и MODY с помощью бинарной логистической регрессии. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии».* Москва, 21–22 сентября 2021 г. М.; 2021:74. Ovsyannikova A.K., Shakhshneider E.V., Ivanoschuk T.E., Rymar O.D. Determination of significant features for diagnosing type 2 diabetes mellitus and MODY using binary logistic regression. *Innovative technologies in endocrinology.* In: *Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference with the participation of the RIAC.* Moscow, September 21–22, 2021 Moscow; 2021: 74. (in Russian). DOI: 10.14341/Conf22-25.09.21-74
16. Zhao Y., Scott N.A., Quah H.S. et al. Mouse pancreatic beta cells express MHC class II and stimulate CD4(+) T cells to proliferate. *Eur. J. Immunol.* 2019;45(9):2494–2503. DOI: 10.1002/eji.201445378
17. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Измайлова М.Я. Особенности дифференциальной диагностики сахарного диабета в современном мире: клиническое наблюдение. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* 2021;(2):112–117. Demidova T.Yu., Gritskovich E.Yu., Izmailova M.Ya. Features of differential diagnosis of diabetes mellitus in the modern world: clinical observation. *Endocrinology: News. Opinions. Education.* 2021;(2):112–117. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-112-117
18. Piccioni A., Rosa F., Mannucci S. et al. Gut microbiota, LADA, and type 1 diabetes mellitus: an evolving relationship. *Biomedicines.* 2023;11(3):707. DOI: 10.3390/biomedicines11030707
19. Панова Д.Ю., Арбанакова А.А. Особенности диагностических и дифференциально-диагностических подходов для LADA и MODY. *Forcipe.* 2020;3(S1):359–360. Panova D.Yu., Arbanakova A.A. Features of diagnostic and differential diagnostic approaches for LADA and MODY. *Forcipe.* 2020;3(S1):359–360. (in Russian).
20. Singh K., Martinell M., Luo Z. et al. Cellular immunological changes in patients with LADA are a mixture of those seen in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2019;197(1):64–73. DOI: 10.1111/cei.13289
21. Niu X., Luo S., Li X. et al. Identification of a distinct phenotype of elderly latent autoimmune diabetes in adults: LADA China Study 8. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019;35(1):e3068. DOI: 10.1002/dmrr.3068
22. Alam U., Jeziorska M., Petropoulos I.N. et al. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA) is associated with small fibre neuropathy. *Diabet. Med.* 2019;36(9):1118–1124. DOI: 10.1111/dme.13888
23. Al-Zubairi T., Al-Habori M., Saif-Ali R. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its metabolic characteristics among yemeni type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2021;14:4223–4232. DOI: 10.2147/DMSO.S332416
24. Carlsson S. Etiology and pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) compared to type 2 diabetes. *Front. Physiol.* 2019;10:320. DOI: 10.3389/fphys.2019.00320
25. Pozzilli P., Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: current status and new horizons. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2018;33(2):147–159. DOI: 10.3803/EnM.2018.33.2.147
26. Jones A.G., McDonald T.J., Shields B.M. et al. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) is likely to represent a mixed population of autoimmune (type 1) and nonautoimmune (type 2) diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(6):1243–1251. DOI: 10.2337/dc20-2834
27. Jörns A., Wedekind D., Jähne J., Lenzen S. Pancreas pathology of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in patients and in a LADA rat model compared with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2020;69(4):624–633. DOI: 10.2337/db19-0865
28. Wu H.X., Chu T.Y., Iqbal J. et al. Cardio-cerebrovascular outcomes in MODY, type 1 diabetes, and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;dgad233. DOI: 10.1210/clinem/dgad233
29. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019;12:1047–1056. DOI: 10.2147/DMSO.S179793
30. Tönnies T., Brinks R., Isom S. et al. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the US population aged 20 years through 2060: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care.* 2023;46(2):313–320.
31. Vich-Pérez P., Abánades-Herranz J.C., Mora-Navarro G. et al. Development and validation of a clinical score for identifying patients with high risk of latent autoimmune adult diabetes (LADA): The LADA primary care-protocol study. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281657. DOI: 10.1371/journal.pone.0281657

Поступила / Received: 21.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 15.05.2023



Сахарный диабет в исходе заболеваний поджелудочной железы — недостающее звено между сахарным диабетом 1 и 2 типов

А.С. Аметов¹, Е.Ю. Пашкова^{1, 2} ✉, А.Г. Ерохина³, К.А. Амикишиева^{1, 2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

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

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: изучить особенности патогенеза, диагностики и ведения пациентов с сахарным диабетом (СД), развившимся в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (ДЭП).

Основные положения. ДЭП — распространенная проблема у пациентов с хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы, гемохроматозом, после панкреатэктомии. В статье рассматриваются различные аспекты данного типа диабета: его этиология, патогенез, особенности диагностики, важность постановки диагноза для правильного ведения больных. Представлен также сравнительный анализ нарушений взаимоотношения различных гормонов поджелудочной железы при ДЭП, их влияние на патогенез заболевания и клиническая значимость при дифференциальной диагностике ДЭП и СД 1 и 2 типов.

Заключение. Рост заболеваемости хроническим и острым панкреатитом, лучшие показатели выживаемости у пациентов с раком поджелудочной железы с последующим развитием ДЭП привели к тому, что дифференциальная диагностика данного заболевания, разработка специфических клинических рекомендаций по ведению таких пациентов стали крайне актуальными.

Ключевые слова: сахарный диабет, сахарный диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы, острый панкреатит, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, островки Лангерганса, соматостатин, глюкагон, С-пептид, амилин.

Для цитирования: Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Ерохина А.Г., Амикишиева К.А. Сахарный диабет в исходе заболеваний поджелудочной железы — недостающее звено между сахарным диабетом 1 и 2 типов. Доктор.Ру. 2023;22(4):29–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-29-35

Diabetes Mellitus Outcome in Pancreatic Diseases the Missing Link between Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus

A.S. Ametov¹, E.Yu. Pashkova^{1, 2} ✉, A.G. Erokhina³, K.A. Amikishieva^{1, 2}

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Aim: To study the features of pathogenesis, diagnosis and management of patients with diabetes, frolicking during various pathologies of the exocrine part of the pancreas.

Key points. Diabetes of the exocrine pancreas (DEP) is a common problem among patients with chronic pancreatitis, pancreatic cancer, hemochromatosis, after pancreatotomy. We discuss various aspects of this type of diabetes: its etiology, pathogenesis, diagnostic features, the importance of diagnosis for proper management. There are a comparative analysis of disorders of the relationship of various pancreatic hormones in DEP, their influence on the pathogenesis of the disease and clinical significance in the differential diagnosis of DEP with diabetes mellitus 1 and 2 types.

Conclusion. The increasing incidence of chronic and acute pancreatitis, better survival rates in patients with pancreatic cancer with the subsequent development of DEP, led to the evidence that the differential diagnosis of this disease, the development of guidelines for the management of such patients have become relevant.

Keywords: diabetes mellitus, diabetes of the exocrine pancreas, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, islets of Langerhans, somatostatin, glucagon, C-peptide, amylin.

For citation: Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Erokhina A.G., Amikishieva K.A. Diabetes mellitus outcome in pancreatic diseases the missing link between type 1 and type 2 diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2023;22(4):29–35. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-29-35

Сахарный диабет (СД) — заболевание, характеризующееся нарушением секреции инсулина и/или резистентности тканей к нему, вследствие чего возникает хроническая гипергликемия [1]. СД может развиваться вторично по отно-

шению к заболеваниям поджелудочной железы. Этот особый тип диабета ранее называли панкреатогенным диабетом или СД 3с типа, последнее название было закреплено в ежегодно публикуемых документах American Diabetes Association.

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



В 2019 г. Всемирная организация здравоохранения утвердила название «СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы», в мировой литературе его сокращенно называют ДЭП [2, 3]. В данной статье мы будем придерживаться именно этого термина.

Из-за отсутствия четких критериев диагностики ДЭП, а также низкой настороженности врачей-эндокринологов в отношении сопутствующих заболеваний поджелудочной железы диагноз ДЭП не всегда устанавливается своевременно, и, несмотря на то что клиническая картина дебюта явно не соответствует таковой при классических СД 1 типа (СД1) или СД 2 типа (СД2), в большинстве случаев один из указанных диагнозов фигурирует в медицинской карте пациента.

В настоящем обзоре описан патогенез ДЭП с акцентом на уменьшении массы функционирующих островковых клеток и на обусловленных этим нарушениях секреции и взаимодействия вырабатываемых ими гормонов, а также снижении внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

В отличие от СД1 и СД2 масштабных эпидемиологических исследований о распространенности ДЭП не существует, как не существует и общепринятых критериев постановки указанного диагноза. По данным Y. Shi и соавт., распространенность ДЭП составляет 5–10% среди всех случаев СД в западной популяции, в то же время продолжительные (до 25 лет) наблюдения показали, что общая частота СД после установления диагноза хронического панкреатита (ХП) — 40–50% через 10 лет и > 80% через 25 лет [4, 5].

К наиболее частым причинам ДЭП относят ХП (в первую очередь калькулезный), протоковую аденокарциному поджелудочной железы, гемохроматоз, муковисцидоз и резекцию поджелудочной железы [3].

Структура причин ДЭП представлена на *рисунке 1* [6].

С учетом большого разнообразия заболеваний, при которых развивается ДЭП, создана его этиологическая классификация [3].

Этиологическая классификация ДЭП

1. Врожденное или приобретенное отсутствие островков поджелудочной железы:

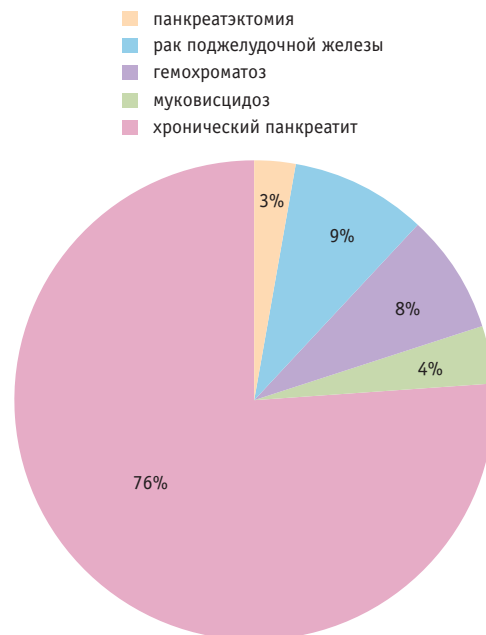
- агенезия поджелудочной железы;
- тотальная дуоденопанкреатэктомия.

2. Приобретенное частичное отсутствие функциональных островков поджелудочной железы:

- ХП;
- частичная панкреатэктомия (проксимальная или дистальная);
- тяжелый острый панкреатит;
- муковисцидоз;
- гемохроматоз.

Рис. 1. Распространенность этиологических причин сахарного диабета в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (адаптировано из [6])

Fig. 1. Incidence of aetiological causes of diabetes mellitus in the outcome of exocrine pancreatic disorders (adapted from [6])



3. Паранеопластический синдром при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы.

4. Другое, например транзиторная гипергликемия при остром панкреатите.

Приведенное разделение вполне оправдано, так как механизм поражения островков поджелудочной железы различается в зависимости от исходного ее заболевания. В первых двух пунктах классификации сделан акцент именно на уменьшении массы и функции островковых клеток как на основной причине развития ДЭП.

При остром панкреатите и на ранних этапах ХП в паренхиме поджелудочной железы присутствует огромное количество провоспалительных цитокинов, что сопровождается дисфункцией β -клеток вплоть до полной утраты их функции (*рис. 2*) [7, 8]. По мере прогрессирования ХП обширный фиброз, вызванный воспалением экзокринной части поджелудочной железы, медленно продолжает разрушать островковые клетки, в первую очередь массу функционирующих β -клеток.

Рис. 2. Развитие сахарного диабета в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (ДЭП) при остром (ОП) или хроническом панкреатите (ХП) (адаптировано из [8])

Fig. 2. Development of diabetes mellitus in the outcome of exocrine pancreatic disorders in acute and chronic pancreatitis (adapted from [8])



Показано, что снижение секреции инсулина при СД, вторичном по отношению к ХП, коррелирует с уменьшением массы поджелудочной железы и количеством функционирующих β -клеток. Сходный механизм наблюдается и при ДЭП вследствие частичной резекции поджелудочной железы [9].

Стоит отметить интересные данные, опубликованные Североамериканским консорциумом по изучению панкреатита в 2017 г., продемонстрировавшие влияние на риск развития СД при ХП не только специфических характеристик ХП (длительности, наличия кальцинатов, выраженности экзокринной недостаточности, резекции поджелудочной железы), но и традиционных факторов риска СД2 (возраста, избыточной массы/ожирения, семейного анамнеза СД) [10].

В 2019 г. M.O. Goodarzi и соавт. опубликовали работу, в которой показано, что у пациентов с ДЭП и с СД2 одинаковый генетический профиль риска [11]. Тот факт, что оба заболевания имеют одинаковую генетическую основу и демографические факторы риска, заставляет многих авторов задуматься: является ли ДЭП самостоятельным типом СД или все же подтипом СД2 [12].

В научной работе 2022 г. установлено, что при СД1 и СД2 с высокой частотой встречается экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ), при этом наибольшее снижение уровней панкреатической амилазы и эластазы 1 отмечено при СД1 и его варианте LADA. Нужно подчеркнуть, что оценка содержания панкреатической эластазы в кале является одним из точных и доступных методов диагностики ЭНПЖ. В той же работе убедительно доказано, что происходит статистически значимое уменьшение объема и размеров поджелудочной железы в период 1–5 лет от начала заболевания [13].

Однако все же при ДЭП повреждение экзокринной части поджелудочной железы первично по отношению к СД и более обширно — страдает секреция всех ферментов, следовательно, симптомы мальдигестии и мальабсорбции выражены в большей степени. Единственным исключением является рак поджелудочной железы, при котором экзокринная недостаточность на ранних этапах может быть выражена минимально или вообще отсутствовать [14].

Патогенез экзокринной недостаточности при СД1 и СД2 многофакторный и включает в себя такие причины, как атрофия и снижение активности ацинарных клеток из-за уменьшения трофического влияния инсулина, накопление эктопического жира, фиброз паренхимы. По мере прогрессирования СД присоединяются диабетическая микроангиопатия и автономная нейропатия [15, 16].

Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на стеаторею, диарею и метеоризм. Эти проявления объясняются недостаточностью панкреатической липазы, при дефиците которой переваривание жиров нарушается. Некоторые больные могут не иметь подобных жалоб даже при тяжелом дефиците липазы, поскольку давно интуитивно исключили из рациона жиры, поэтому сбор анамнеза об особенностях питания имеет большое значение. Из-за дефицита липазы нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и появляются симптомы их дефицита.

Основной метод лечения пациентов с ЭНПЖ — заместительная терапия адекватными дозами микронизированных ферментов [17]. Два метаанализа, опубликованные в 2017 и 2019 г., продемонстрировали, что заместительная ферментная терапия способствовала улучшению переваривания жиров и белков, а также снижению выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта [17, 18].

ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА В ИСХОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭКЗОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на общие черты с СД1 и СД2, клинические проявления ДЭП имеют определенные особенности, которые представлены на рисунке 3.

Как видно на рисунке 3, у некоторых пациентов с ДЭП много общих черт с больными СД1 и СД2. [19]. Именно поэтому необходимы конкретные критерии диагностики ДЭП, тем более что, по данным PancreasFest 2012, СД2 и ДЭП могут сосуществовать одновременно [20]. В работе N. Ewald и P.D. Hardt [21] предложено использовать следующие обязательные критерии диагностики ДЭП:

- экзокринная недостаточность поджелудочной железы;
- визуализация структурной патологии поджелудочной железы;
- отсутствие аутоантител к β -клеткам, ассоциированных с СД1.

Кроме того, они представили несколько дополнительных критериев, включающих:

- отсутствие секреции панкреатического полипептида;
- нарушение секреции инкретинов, отсутствие инсулинорезистентности (модель НОМА-IR);
- нарушение функции β -клеток (модель НОМА-В или соотношение глюкоза/С-пептид);
- низкие уровни жирорастворимых витаминов в сыворотке крови.

К сожалению, на сегодняшний день достоверность и точность некоторых критериев остаются спорными.

В частности, у пациентов с СД1 и тяжелой автономной нейропатией может быть существенно нарушена регуляция секреции панкреатического полипептида, что следует иметь в виду при использовании его уровня в качестве диагностического критерия [22]. Более того, не у всех пациентов с ХП

Рис. 3. Взаимосвязь между разными типами сахарного диабета (СД) (адаптировано из [19])
Fig. 3. Relation between various types of diabetes mellitus (adapted from [19])



есть дефицит жирорастворимых витаминов. Однако, если учесть все вышеописанные недостатки, критерии N. Ewald и P.D. Hardt сейчас являются наиболее точными в дифференциальной диагностике данного типа СД.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГОРМОНОВ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ

В таблице, по данным PancreasFest 2012, дополненным авторами статьи, представлены основные различия в уровнях гормонов при разных типах СД [20].

С-пептид

ДЭП занимает промежуточное положение между СД1 и СД2 по уровню секреции С-пептида. Ввиду отсутствия специфических аутоантител против β -клеток их количество и функциональная активность напрямую зависят от степени выраженности деструктивного и/или воспалительного процесса во всей поджелудочной железе. Иначе говоря, при первом эпизоде острого панкреатита или нетотального панкреонекроза С-пептид определяется, однако, возможно, в количествах, недостаточных для поддержания гомеостаза глюкозы.

В работе I. Ghosh и соавт. [25] показано, что у пациентов с ДЭП концентрации С-пептида и инсулина натошак и через 1 час после приема 75 г глюкозы ниже, чем у больных СД2. Но даже при длительном течении ХП небольшая остаточная секреция С-пептида всегда присутствует, что объясняет низкий риск развития кетоацидоза при декомпенсации СД [26].

Глюкагон

По данным исследований, при первом эпизоде острого панкреатита концентрация глюкагона может повышаться примерно в 9 раз по сравнению с контрольными значениями, однако при рецидивах острого панкреатита она уменьшается [20].

При ХП концентрация глюкагона более низкая как при измерении базального уровня, так и при аргинин-стимулирующей пробе. При классических СД1 или СД2 уровень глюкагона повышен [25–27].

Для ДЭП характерны большая длительность гипогликемии и замедленное восстановление гликемии до целевых значений, в отличие от СД1. Вероятно, они вызваны сниженным

уровнем глюкагона и обусловленным этим нарушением процессов гликогенолиза [28].

Содержание глюкагона коррелирует с уровнями панкреатического полипептида, инсулина и соматостатина, что также влияет на характер гипогликемий при ДЭП [29].

Дефект α -клеток островков поджелудочной железы может развиваться как при активации иммунной системы, так и при хирургических вмешательствах. Показано, что резекция 50% ткани поджелудочной железы приводит к дефициту глюкагона [30], однако именно при дистальной резекции следует ожидать более выраженного снижения его уровня, даже если объем удаленной ткани будет меньше. Это связано с различной морфологией панкреатических островков в разных частях поджелудочной железы.

Дефицит глюкагона можно рассматривать как вторую причину более редкого диабетического кетоацидоза у пациентов с ДЭП. Известно, что при СД1 патологическая гипергликемия и индуцированный ею липолиз, сопровождающийся высвобождением свободных жирных кислот, служащих субстратом формирования кетонных тел в печени, запускают механизм развития диабетического кетоацидоза. В условиях абсолютного дефицита глюкагона указанный механизм не реализуется [31].

Соматостатин

Соматостатин — пептидный гормон, экспрессируемый эндокринными клетками многих тканей и органов, обладает широким спектром физиологических эффектов, преимущественно ингибиторных. Он снижает экспрессию генов инсулина, глюкагона и панкреатического полипептида, ингибирует высвобождение бикарбоната и пищеварительных ферментов из экзокринной части поджелудочной железы [32]. Вырабатываясь в островках поджелудочной железы, он является ингибитором как эндо-, так и экзокринной функции [33]. Помимо этого, соматостатин обладает иммуномодулирующим эффектом, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов [33].

При ХП соматостатин уменьшает концентрации провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в стимуляции звездчатых клеток, ответственных за развитие фиброза железы [32].

Таблица / Table

Уровни гормонов панкреатических островков и глюкагоноподобного пептида 1 в зависимости от типа сахарного диабета (СД) [20, 23, 24]
Levels of pancreatic islet hormones and glucagon-like peptide-1 depending on the type of diabetes mellitus [20, 23, 24]

Вещество	СД 1 типа	СД 2 типа	СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы
С-пептид	N* / ↓ / отсутствует	↑ / N*	N* / ↓ / отсутствует
Инсулин	N* / ↓ / отсутствует	↑ / N*	N* / ↓ / отсутствует
Глюкагон	N* / ↑	N* / ↑	N* / ↓ / отсутствует
Панкреатический полипептид	N / ↓	N / ↑	↓ / отсутствует
Соматостатин	↓	↑	↑
Амилин	↓	↓ / N	↑
Глюкагоноподобный пептид 1	N	↑ / N	↑

* Значения в пределах нормы неуместны в контексте повышенного уровня глюкозы и указывают на нарушение функции β -клеток.

* Normal values are not acceptable with an elevated glucose level and indicate β -cell dysfunction.

Секреция соматостатина D-клетками островков снижает секрецию инсулина после еды, позволяя избежать нежелательной гипогликемии и предотвратить снижение чувствительности к инсулину в тканях-мишенях. Секреция соматостатина стимулируется при повышении гликемии. Следовательно, гормон может быть вовлечен и в коррекцию гипергликемии путем ингибирования секреции глюкагона [34].

На гистологических срезах пациентов с ХП и ДЭП выявлено большее количество соматостатина, чем в контрольной группе лиц без СД и панкреатита в анамнезе. В тканях, характеризующихся большей деструкцией из-за хронического воспаления, наблюдалась более выраженная иммуногистохимическая реакция на соматостатин в экзокринной части, следовательно, можно предположить уникальный компенсаторный механизм, характерный для ДЭП (рис. 4) [26].

Амилин

Амилин играет важную роль в энергетическом балансе, в основном экспрессируется β -клетками поджелудочной железы [35]. Недавние результаты исследования COSMOS group показали повышение концентрации амилина у пациентов с нарушениями углеводного обмена после единичного эпизода острого панкреатита [36]. В этой работе также выявлено, что уровни амилина и инсулина имеют статистически значимые положительные корреляции ($p = 0,003$).

Еще одно исследование включало 12 пациентов с острым панкреатитом, его авторы обнаружили, что уровень амилина коррелировал с выраженностью гипергликемии, инсулинорезистентности и тяжестью течения острого панкреатита на 3-й день от начала заболевания [29]. На основании этих данных можно предположить, что повышенный уровень амилина является предиктором развития ДЭП вследствие острого панкреатита.

Амилин может способствовать развитию инсулинорезистентности, более того, накопление амилоида (производного

амилина) предшествует возникновению нарушений гликемии натощак [37, 38]. С. Westwell-Roper и соавт. предположили, что амилоид вызывает дисфункцию островков не только за счет прямого токсического воздействия на β -клетки, но и за счет запуска локальной воспалительной реакции [39]. Это предположение вполне обосновано: экспрессия амилина ассоциирована с активностью провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α и MCP-1), а на фоне применения антагонистов рецептора интерлейкина 1 функция островковых клеток улучшается [39]. Терапия, направленная на снижение экспрессии и образования амилоида, может быть важна не только для сохранения β -клеток, но и для коррекции нарушенной секреции инсулина, связанной с провоспалительными цитокинами.

Панкреатический полипептид

В ответ на прием смешанной пищи клетки островков поджелудочной железы, вырабатывающие панкреатический полипептид, начинают его секретировать, он усиливает действие инсулина на метаболизм глюкозы в печени. По-видимому, существует много причин нарушения продукции глюкозы печенью и изолированной резистентности печени к инсулину при ДЭП. В эксперименте на крысах показано, что при ХП дефицит панкреатического полипептида приводит к развитию инсулинорезистентности в печени из-за снижения чувствительности рецепторов. В свою очередь, введение экзогенного панкреатического полипептида восстанавливает аффинность рецепторов к инсулину [3].

При ДЭП, в отличие от СД2, базальный уровень панкреатического полипептида всегда снижен [25]. Более того, в случае резекции поджелудочной железы наибольшее уменьшение уровня панкреатического полипептида фиксируется у лиц, перенесших панкреатодуоденальную резекцию [40].

Глюкагоноподобный пептид 1

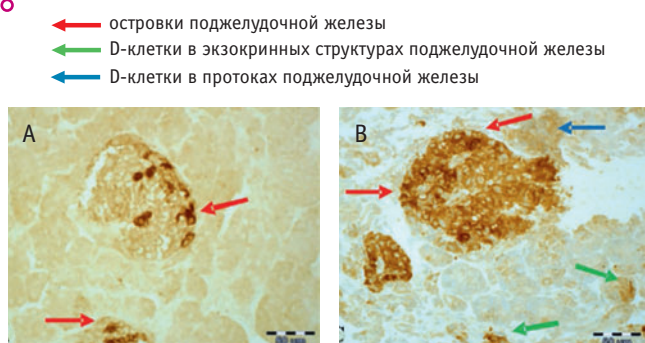
Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) вырабатывается преимущественно L-клетками кишечника. К его основным эффектам относят влияние на углеводный обмен, как за счет прямого воздействия на β -клетки поджелудочной железы, так и за счет влияния на чувство насыщения при приеме пищи и моторику кишечника [41, 42]. При ДЭП, в условиях дефицита инсулина, уровень ГПП-1, как базальный, так и постпрандиальный, в 2 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, и в 1,5 раза выше, чем у больных СД2. Возможно, это обусловлено наличием отрицательной обратной связи по аналогии с другими эндокринными системами [15]. Несмотря на то что ГПП-1 активирует пролиферацию β -клеток поджелудочной железы путем влияния на рецептор эпидермального фактора роста (EGF), маловероятно, что ГПП-1 может воздействовать на восстановление ткани всей поджелудочной железы [15, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышесказанное свидетельствует о том, что при ДЭП происходит одновременное прогрессирующее снижение эндо- и экзокринной функций поджелудочной железы. Ацинарные клетки и островки Лангерганса существуют в тесной взаимосвязи, и функции их ухудшаются одновременно.

Более того, в отличие от классического СД1, при котором аутоантитела высоко специфичны только к β -клеткам, при ДЭП снижается функция всех островковых клеток, например дефицит важнейшего гормона глюкагона обус-

Рис. 4. Иммуногистохимическая локализация соматостатина в ткани поджелудочной железы (адаптировано из [26]): А — у человека без хронического панкреатита и сахарного диабета (интактная поджелудочная железа); В — у пациента с сахарным диабетом в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (диабет + хронический панкреатит)
Fig. 4. Immunohistochemical somatostatin location in pancreatic tissue (adapted from [26]): A — in a person without chronic pancreatitis and diabetes mellitus (intact pancreas); B — in a patient with diabetes mellitus as an outcome of exocrine pancreatic disorders (diabetes + chronic pancreatitis)



ловливает развитие тяжелых и затяжных гипогликемии, но в то же время уменьшает риск диабетического кетоацидоза.

Одними из отличительных черт ДЭП являются мальдигестия/мальабсорбция и вызванные ими значительная вариабельность гликемии и непредсказуемая потребность в сахароснижающих препаратах, сильно зависящая от степени повреждения ткани железы и адекватности заместительной терапии ферментами.

На сегодняшний день показано, что частота СД после установления диагноза ХП составляет 40–50% через 10 лет и > 80% через 25 лет. С учетом мировой тенденции к росту

числа случаев как ХП, так и СД дифференциальная диагностика ДЭП становится все более актуальной.

Отсутствие рекомендаций по ведению таких пациентов, закрепленных в документах международных диабетологических ассоциаций, вызывает вопросы по выбору тактики лечения.

В заключение стоит подчеркнуть, что диагностика и ведение больных ДЭП становятся актуальной проблемой. Дальнейшие изучение этиологии и разработка новых, более простых критериев диагностики данного вида СД позволят оптимизировать терапию и повысить качество жизни больных в долгосрочной перспективе.

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. — написание статьи, научное редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Пашкова Е.Ю. — написание статьи, научное редактирование текста, поиск дополнительных источников, проверка критически важного содержания; Ерохина А.Г. — сбор и обработка материала; Амикишиева К.А. — сбор и анализ материала, написание текста рукописи.

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 writing, scientific editing text, approving final variant article; Pashkova, E.Yu. — article writing, scientific editing text, searching additional resources, checking critical content; Erokhina, A.G. — material collection and processing; Amikishieva, K.A. — material collection and analysis, manuscript writing text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

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. 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; 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

Ерохина Анна Геннадьевна / Erokhina, A.G. — студентка 4 курса факультета ИКМ (институт клинической медицины) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Амикишиева Ксения Андреевна / Amikishieva, K.A. — аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-эндокринолог ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. <https://orcid.org/0000-0002-0879-5333>. E-mail: isheryakova080795@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й вып. М.; 2021. 148 с. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. Standards of specialized diabetes care. 10th ed. M.; 2021. 148 p. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12802
2. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. ВЗЗ 2019 г. Что нового? Сахарный диабет. 2020;23(4):329–39. Kononenko I.V., Smirnova O.M., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? Diabetes Mellitus. 2020;23(4):329–39. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12405
3. Wei Q., Qi L., Lin H., Liu D. et al. Pathological mechanisms in diabetes of the exocrine pancreas: what's known and what's to know. Front. Physiol. 2020;11:570276. DOI: 10.3389/fphys.2020.570276
4. Cui Y., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. Pancreatology. 2011;11(3):279–94. DOI: 10.1159/000329188
5. Malka D., Hammel F., Sauvanet A., Rufat P. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2000;119(5):1324–32. DOI: 10.1053/gast.2000.19286
6. Hardt P.D., Brendel M.D., Kloer H.U., Bretzel R.G. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? Diabetes Care. 2008;31(suppl.2):S165–9. DOI: 10.2337/dc08-s244
7. Ciochina M., Balaban D.V., Manucu G., Jinga M. et al. The impact of pancreatic exocrine diseases on the β -cell and glucose metabolism — a review with currently available evidence. Biomolecules. 2022;12(5):618. DOI: 10.3390/biom12050618
8. Richardson A., Park W.G. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. Korean J. Intern. Med. 2021;36(1):15–24. DOI: 10.3904/kjim.2020.505
9. Schrader H., Menge B.A., Schneider S., Belyaev O. et al. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2009;136(2):513–22. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.083
10. Bellin M.D., Whitcomb D.C., Abberbock J., Sherman S. et al. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States. Am. J. Gastroenterol. 2017;112(9):1457–65. DOI: 10.1038/ajg.2017.181
11. Goodarzi M.O., Nagpal T., Greer P., Cui J. et al. Genetic risk score in diabetes associated with chronic pancreatitis versus type 2 diabetes mellitus. Clin. Transl. Gastroenterol. 2019;10(7):e00057. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000057
12. Machicado J.D., Papachristou G.I. Pancreatogenic diabetes, acute pancreatitis management, and pancreatic tuberculosis: appraising the present and setting goals for the future. Eur. Gastroenterol. J. 2020;8(4):365–8. DOI: 10.1177/2050640620917017
13. Рагимов Р.М. Экзокринная функция и структурные особенности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; 2022. 25 с. Ragimov R.M. Exocrine function and structural features of pancreas in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: abstract of cand. med. thesis. M.: Scientific and Research Institute of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia; 2022. 25 p. (in Russian)
14. Ebert R., Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme

- substitution. *Diabetologia*. 1980;19(3):198–204. DOI: 10.1007/BF00275269
15. Singh V.K., Haupt M.E., Geller D.E., Hall J.A. et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World. J. Gastroenterol*. 2017;23(39):7059–76. DOI: 10.3748/wjg.v23.i39.7059
 16. Kunovsky L., Dítě P., Jabandžiev P., Eid M. et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. *J. Clin. Med*. 2021;10(24):5779. DOI: 10.3390/jcm10245779
 17. Perbtani Y., Forsmark C.E. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1991. DOI: 10.12688/f1000research.20779.1
 18. Lan X., Robin G., Kasnik J., Wong G. et al. Challenges in diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency among patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1331. DOI: 10.3390/cancers15041331
 19. Duggan S.N., Ewald N., Kelleher L., Griffin O. et al. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2017;71(1):3–8. DOI: 10.1038/ejcn.2016.127
 20. Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G., Robertson R.P. et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol*. 2013;13(4):336–42. DOI: 10.1016/j.pan.2013.05.002
 21. Nils E., Hardt P.D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2013;19(42):7276–81. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7276
 22. Pal P., Pramanik S., Ray S. Editor's Pick: Disorders of gastrointestinal motility in diabetes mellitus: an unattended borderline between diabetologists and gastroenterologists. *EMJ Diabet*. 2021;9(1):64–74. DOI: 10.33590/emjdiabet/21-00155
 23. Hieronymus L., Griffin S. Role of amylin in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2015;41(1suppl.):47S–56S. DOI: 10.1177/0145721715607642
 24. Stanchev P.E., Orbetzova M.M., Terzieva D.D., Davcheva D.M. et al. Serum levels of incretin hormones — GLP-1 and GIP in patients with type 1 diabetes mellitus. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2019;61(1):76–83. DOI: 10.2478/folmed-2018-0056
 25. Ghosh I., Mukhopadhyay P., Das K., Anne M.B. et al. Incretins in fibrocalculous pancreatic diabetes: a unique subtype of pancreatogenic diabetes. *J. Diabetes*. 2021;13(6):506–11. DOI: 10.1111/1753-0407.13139
 26. Śliwińska-Mossoń M., Bił-Lula I., Marek G. The cause and effect relationship of diabetes after acute pancreatitis. *Biomedicines*. 2023;11(3):667. DOI: 10.3390/biomedicines11030667
 27. Donowitz M., Hendler R., Spiro H.M., Binder H.J. et al. Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis. *Ann. Intern. Med*. 1975;83(6):778–81. DOI: 10.7326/0003-4819-83-6-778
 28. Niwano F., Babaya N., Hiromine Y., Matsumoto I. et al. Glucose metabolism after pancreatectomy: opposite extremes between pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021;106(5):e2203–14. DOI: 10.1210/clinem/dgab036
 29. Phillips A.R., Abu-Zidan F.M., Bonham M.J., Cooper G.J. et al. Amylin and severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2000;20(1):105–6. DOI: 10.1097/00006676-200001000-00015
 30. Mezza T., Cefalo C.M.A., Cinti F., Quero G. et al. Endocrine and metabolic insights from pancreatic surgery. *Trends Endocrinol. Metab*. 2020;31(10):760–72. DOI: 10.1016/j.tem.2020.07.003
 31. Lund A. On the role of the gut in diabetic hyperglucagonaemia. *Dan. Med. J*. 2017;64(4):B5340.
 32. Wilmer A. ICU management of severe acute pancreatitis. *Eur. J. Intern. Med*. 2004;15(5):274–280. DOI: 10.1016/j.ejim.2004.06.004
 33. Marques P., Barry S., Carlsen E., Collier D. et al. Pituitary tumour fibroblast-derived cytokines influence tumour aggressiveness. *Endocr. Rel. Cancer*. 2019;26(12):853–65. DOI: 10.1530/ERC-19-0327
 34. Da Silva Xavier G. The cells of the islets of Langerhans. *J. Clin. Med*. 2018;7(3):54. DOI: 10.3390/jcm7030054
 35. Xu W., Zhou Y.F., Xia S.H. Octreotide for primary moderate to severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(126): 1504–8.
 36. Pendharkar S.A., Asrani V.M., Xiao A.Y., Yoon H.D. et al. Relationship between pancreatic hormones and glucose metabolism: a cross-sectional study in patients after acute pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2016;311(1):G50–8. DOI: 10.1152/ajpgi.00074.2016
 37. Lytrivi M., Igoillo-Esteve M., Cnop M. Inflammatory stress in islet β -cells: therapeutic implications for type 2 diabetes? *Curr. Opin. Pharmacol*. 2018;43:40–5. DOI: 10.1016/j.coph.2018.08.002
 38. Koopmans S.J., van Mansfeld A.D., Jansz H.S., Krans H.M. et al. Amylin-induced in vivo insulin resistance in conscious rats: the liver is more sensitive to amylin than peripheral tissues. *Diabetologia*. 1991;34(4):218–24. DOI: 10.1007/BF00405079
 39. Westwell-Roper C., Dai D.L., Soukhatcheva G., Potter K.J. et al. IL-1 blockade attenuates islet amyloid polypeptide-induced proinflammatory cytokine release and pancreatic islet graft dysfunction. *J. Immunol*. 2011;187(5):2755–65. DOI: 10.4049/jimmunol.1002854
 40. Malaisse-Lagae F., Stefan Y., Cox J., Perrelet A. et al. Identification of a lobe in the adult human pancreas rich in pancreatic polypeptide. *Diabetologia*. 1979;17(6):361–5. DOI: 10.1007/BF01236270
 41. Marchetti P., Lupi R., Bugliani M., Kirkpatrick C.L. et al. A local glucagon-like peptide 1 (GLP-1) system in human pancreatic islets. *Diabetologia*. 2012;55(12):3262–72. DOI: 10.1007/s00125-012-2716-9
 42. English A., Irwin N. Nonclassical islet peptides: pancreatic and extrapancreatic actions. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes*. 2019;12:1179551419888871. DOI: 10.1177/1179551419888871

Поступила / Received: 17.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 06.06.2023



Особенности нарушений пищевого поведения у больных сахарным диабетом 2 типа

Т.П. Демичева ✉, Е.Н. Смирнова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пермь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — установить особенности нарушений пищевого поведения у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материал и методы. Проведено обследование 536 женщин с осложненным СД2 в возрасте 50–80 лет на базе эндокринологического отделения ГБУЗ ПК «ПККБ» г. Перми. Для выявления нарушений пищевого поведения использовали опросник DEBQ.

Результаты. Эмоциональный тип пищевого поведения имели 2,4% больных, экстернальный — 13%, ограничительный — 21%. Все три типа расстройства пищевого поведения присутствовали у 7,1% пациентов, эмоциональный в сочетании с экстернальным — у 14,3%, ограничительный в сочетании с эмоциональным — у 6,2%, ограничительный в сочетании с экстернальным — у 14,6%. Эмоциональный тип пищевого поведения коррелировал с возрастом ($r = -0,598$; $p = 0,006$), длительностью диабета ($r = -0,536$; $p = 0,0148$), индексом массы тела ($r = 0,363$; $p = 0,008$), объемом талии ($r = 0,384$; $p = 0,0361$), уровнем общего холестерина ($r = 0,741$; $p = 0,0079$). Установлена связь между экстернальным типом пищевого поведения и индексом массы тела ($r = 0,567$; $p = 0,009$), холестерином липопротеинов высокой плотности ($r = -0,7$; $p = 0,0014$), уровнем гликированного гемоглобина ($r = 0,780$; $p = 0,022$), триглицеридов ($r = 0,348$; $p = 0,0164$). Выявлена зависимость ограничительного типа пищевого поведения от возраста ($r = 0,879$; $p = 0,048$), индекса массы тела ($r = 0,321$; $p = 0,021$), уровня гликемии ($r = -0,6$; $p = 0,01$) и холестерина липопротеинов низкой плотности ($r = -0,663$; $p = 0,013$).

Заключение. Установленные нарушения пищевого поведения показали влияние на показатели метаболического контроля у женщин с СД2. Их выявление и профилирование должны рассматриваться как приоритетное направление в диспансерном наблюдении данной категории пациентов.

Ключевые слова: нарушения пищевого поведения, сахарный диабет 2 типа, женщины, метаболический контроль.

Для цитирования: Демичева Т.П., Смирнова Е.Н. Особенности нарушений пищевого поведения у больных сахарным диабетом 2 типа. Доктор.Ру. 2023;22(4):36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-36-39



Features of Eating Disorders in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

T.P. Demicheva ✉, E.N. Smirnova

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner; 26 Petropavlovskaya str., Perm, Russian Federation 614990

ABSTRACT

Aim: to establish the features of eating disorders in patients with type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. Examination of 536 women with complicated T2DM aged 50–80 years was carried out on the basis of the endocrinology department of the State Budgetary Healthcare Institution “PKKB”, Perm. The DEBQ questionnaire was used to identify eating disorders.

Results. Emotional type of eating behavior was observed in 2.4% of DM2 patients, external — in 13%, restrictive — in 21%. All three eating disorders were present in 7.1% of patients, emotiogenic in combination with external — in 14.3%, restrictive in combination with emotiogenic — in 6.2%, restrictive in combination with external — in 14.6%. The emotiogenic type of eating behavior correlated with age ($r = -0.598$; $p = 0.006$), duration of diabetes ($r = -0.536$; $p = 0.0148$), body mass index ($r = 0.363$; $p = 0.008$), waist size ($r = 0.384$; $p = 0.0361$), total cholesterol ($r = 0.741$; $p = 0.0079$). A connection has been established between xternal type of eating behavior and body mass index ($r = 0.567$; $p = 0.009$), high-density lipoprotein cholesterol ($r = -0.7$; $p = 0.0014$), glycated hemoglobin level ($r = 0.780$; $p = 0.022$), triglycerides ($r = 0.348$; $p = 0.0164$). The dependence of the restrictive type of eating behavior on age ($r = 0.879$; $p = 0.048$), body mass index ($r = 0.321$; $p = 0.021$), glycemia level ($r = -0.6$; $p = 0.01$) and lipoprotein cholesterol was revealed. low density ($r = -0.663$; $p = 0.013$).

Conclusion. Established eating disorders have shown an impact on metabolic control in women with type 2 diabetes. Their detection and prevention should be considered as a priority in the dispensary observation of this category of patients.

Keywords: eating disorders, type 2 diabetes mellitus, women, metabolic control.

For citation: Demicheva T.P., Smirnova E.N. Features of eating disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2023;22(4):36–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-36-39

ВВЕДЕНИЕ

Повышенный риск нарушений пищевого поведения (ПП) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) связан с необходимостью корректировать образ жизни. В свою очередь появление пищевых расстройств отражается на метаболическом контроле и прогнозе заболевания, а потому имеет важное клиническое значение для врачей, занимающихся диспансерным наблюдением за данной категорией пациентов [1]. Если рассматривать нарушение ПП как один из ключевых

моментов в развитии СД2, то заболевание можно отнести к психосоматическому [2].

Современная трактовка нарушений ПП укладывается в биопсихосоциальный подход к СД2. ПП находится под контролем сложной системы, которая включает центральные и гуморальные звенья регуляции [3]. В обеспечении центральных механизмов ключевую роль играют кора и гипоталамус [4, 5]. Нарушения ПП включают аддитивные, когнитивные проблемы, характеризуются гиперфагией

✉ Демичева Татьяна Петровна / Demicheva, T.P. — E-mail: demich-perm@mail.ru

с расстройством регуляции чувства голода и насыщения [6]. Выделяют 3 основных типа нарушений ПП: экстернальный, эмоциогенный и ограничительный.

Среди исследователей существует неоднозначное мнение в отношении расстройств ПП у больных СД2 [7–9]. С учетом клинической значимости нарушений ПП, противоречивости и спорности трактовки необходимо уточнение особенностей ПП у данного контингента больных и взаимосвязи ПП с клинико-метаболическими характеристиками.

Цель исследования — установить особенности нарушений ПП у больных СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе эндокринологического отделения ГБУЗ ПК «ПККБ» г. Перми. Обследовано 536 женщин с осложненным СД2. Ожирение имели 62% пациенток, в большинстве случаев (98%) — абдоминальное, у 24,3% выявлена избыточная масса тела. Контрольную группу составили 125 пациенток без СД2. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ($63,6 \pm 7,1$ и $66,1 \pm 8,8$ года; $p = 0,05$ соответственно), значимые различия установлены по индексу массы тела (ИМТ) — $31,8 \pm 5,6$ и $28,1 \pm 7,2$ ($p = 0,0004$) и объему талии — $104,8 \pm 11,4$ и $90,1 \pm 9,7$ ($p = 0,00004$) соответственно.

Критерии включения в исследование: возраст 50–80 лет; добровольно подписанное информированное согласие пациента на обследование; диагностированный СД2. Критерии невключения: злокачественные новообразования, значимые психоневрологические расстройства, острые воспалительные процессы любой локализации.

Проведено клиническое обследование пациенток. Для выявления нарушений ПП использовали опросник DEBQ [10]. Нормативные данные опросника по экстернальному ПП — 2,68; по эмоциогенному ПП — 2,03; по ограничительному ПП — 2,43.

Результаты описательной статистики для количественных признаков, с учетом их нормального распределения, были представлены в формате $M \pm SD$ (средняя величина изучаемого признака $\pm$ стандартное отклонение). Статистическую обработку собранной информации проводили с использованием программ «Statistica v. 6.0» и «Microsoft Excel 7.0» по t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа нарушений ПП у пациенток с СД2 установлено, что средний коэффициент эмоциогенного ПП составил $1,8 \pm 0,3$, экстернального — $2,45 \pm 0,07$, ограничительного — $2,57 \pm 0,94$. Количество баллов по шкалам эмоциогенного и экстернального ПП не превышало средних значений, но было выше по шкале ограничительного ПП. А.Ф. Вербовой и соавт. выявили у пациенток с СД2 высокий уровень ограничительного ($2,49 \pm 0,11$) и эмоциогенного ($1,89 \pm 0,01$) ПП, а уровень экстернального ПП не превышал норму [11].

По результатам опроса (DEBQ) среди опрошенных женщин основной группы 78,6% имели нарушения ПП, 2,4% пациенток увеличивали прием пищи при эмоциональном дискомфорте (изолированное эмоциогенное ПП). Стимулами к приему пищи у таких больных становились раздражительность, плохое настроение, стресс. Человек «заедает» свои неприятности и проблемы, рассчитывая в процессе еды и насыщения отвлечься и получить приятные ощущения. Люди с нарушением ПП эмоциогенного типа имеют признаки, свидетельствующие о зависимости от еды, что позволяет считать

их пищевыми аддиктами наравне с зависимыми от табака, алкоголя и наркотических средств. Между тем доля больных с данным типом ПП небольшая. Выраженность эмоциогенного ПП связана с потреблением углеводов. Данные корреляции объясняются тем, что эмоциогенное ПП является реакцией на эмоциональный дискомфорт, а не на голод. В этой связи потребление пищи, богатой рафинированными углеводами, приводит к снижению тревоги, эмоционального дискомфорта и приносит чувство удовольствия. Чувство депрессии обычно связано с потерей аппетита и последующей потерей веса. Однако существует подтип депрессии, который характеризуется типичными признаками повышенного аппетита и последующего увеличения веса. Эмоциогенное ПП считается маркером этого подтипа депрессии [12].

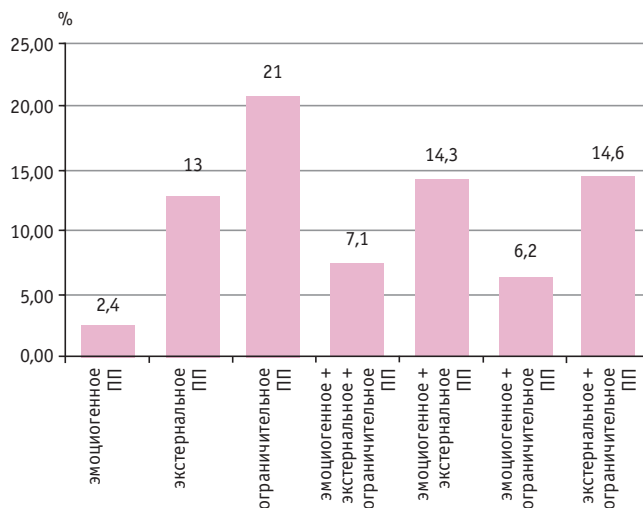
Изолированное ПП по экстернальному типу наблюдалось у 13% опрошенных. Прием пищи у этих женщин провоцировался внешними раздражителями и не зависел от чувства голода, носил неосознанный характер. Внешние стимулы могут становиться ведущими для начала приема пищи вследствие нарушения чувствительности к гормонам аппетита [13].

Ограничительное ПП встречалось чаще других (21%). Данный факт свидетельствует о стремлении больных к сознательному ограничению приема пищи. Ограничения в приеме пищи могут носить непоследовательный характер и приводить к развитию «диетической депрессии», к отказу от дальнейшего соблюдения диеты. Любое самоограничение связано с чувством вины, а в данном случае с употреблением пищи. Проведенное исследование выявило сходные тенденции, отмеченные другими авторами [7, 8]. Ряд других исследователей при обследовании пациентов с СД2 ограничительное и экстернальное ПП выявляли с одинаковой частотой (28%), эмоциогенное ПП преобладало и было определено у 33% больных [9].

Все три типа расстройства ПП присутствовали у 7,1% пациенток, у 14,3% эмоциогенное ПП сочеталось с экстернальным. Сочетание ограничительного и эмоциогенного ПП выявлено у 6,2% пациенток, ограничительного и экстернального — у 14,6% (рис.).

Можно сделать предположение, что с возрастом женщины делают больше попыток ограничить свой рацион.

Рис. Распределение конфигураций стилей пищевого поведения в исследуемой группе
Fig. Distribution of eating pattern configurations in the study group



На данный факт указывает выявление прямо пропорциональной зависимости ограничительного ПП от возраста ($r = 0,879$; $p = 0,048$). Эмоциогенное ПП также утрачивает силу с возрастом, оно умеренно отрицательно коррелировало с возрастом женщин ($r = -0,598$; $p = 0,006$).

Обнаруженная отрицательная корреляция между показателем эмоциогенного ПП и длительностью СД2 ($r = -0,536$; $p = 0,0148$) свидетельствует о том, что по мере увеличения длительности заболевания стремление к приему пищи в ответ на появление отрицательных эмоций снижается.

Отмечена прямая корреляция между уровнем образования и ограничительным ПП ($r = 0,762$; $p = 0,01$) и обратная связь с эмоциогенным ($r = -0,764$; $p = 0,01$) и экстервальным ($r = -0,648$, $p = 0,047$) ПП. Женщины с более высоким уровнем образования чаще сознательно контролировали прием пищи, у них в меньшей степени на прием пищи влияли внешние раздражители, стрессовые ситуации.

Эмоциогенное и экстервальное ПП в большей степени влияли на метаболический контроль. Результаты корреляционного анализа выявили положительную умеренную связь между эмоциогенным ПП и ИМТ ($r = 0,363$, $p = 0,008$), объемом талии ($r = 0,384$, $p = 0,0361$), уровнем общего холестерина ($r = 0,741$; $p = 0,0079$).

Экстервальное ПП сопровождалось увеличением ИМТ ($r = 0,567$, $p = 0,009$) и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности ($r = -0,7$, $p = 0,0014$). Прямая умеренная корреляция выявлена между экстервальным ПП и уровнем HbA1c ($r = 0,780$, $p = 0,022$), триглицеридов ($r = 0,348$, $p = 0,0164$).

По материалам исследования также установлена прямая связь между ограничительным ПП и ИМТ ($r = 0,321$, $p = 0,021$). Обратная корреляционная зависимость выявлена между ограничительным ПП и уровнем вечерней гликемии ($r = -0,6$, $p = 0,01$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($r = -0,663$, $p = 0,013$).

Поскольку масса тела является важным регулятором ПП человека, интерес представляет изучение зависимости расстройств ПП от ИМТ. При сравнительном анализе установлено, что у 75% лиц с нормальной массой тела нарушений ПП не было; 75% обследованных с целевым значением HbA1c также не имели нарушений ПП. Исследование S. Herpertz показало, что 10% пациентов с СД2 и ожирением имели расстройства в приеме пищи, в то время как в подгруппе пациентов с СД2 и нормальной массой тела доля диагностированных расстройств составила 3% [14].

Выводы

1. Больные с высоким уровнем образования более тщательно контролируют прием пищи, он менее зависим у них от внешних раздражителей, стрессовых ситуаций.
2. С возрастом у женщин с СД2 процесс отвлечения от проблем за счет приема пищи, «заедание» своих неприятностей утрачивает свою актуальность.
3. По мере увеличения длительности заболевания стремление к приему пищи в ответ на появление отрицательных эмоций снижается.
4. Наличие нарушений ПП оказывает влияние на показатели метаболического контроля. Эмоциогенное и экстервальное ПП в большей степени влияли на метаболический контроль.
5. Преобладание ограничительного ПП объяснимо с точки зрения соблюдения диетотерапии у больных СД2.
6. Выявление пациентов с нарушениями ПП и профилактирование должны рассматриваться как приоритетное направление в эффективности диспансерного контроля за такой группой больных. В процессе диспансерного наблюдения специалист должен оценивать особенности питания с целью последующей его коррективы. В программе школы СД надо предусмотреть блок, посвященный нарушениям ПП. В качестве объективного оценочного инструмента целесообразно использовать имеющиеся опросники.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Демичева Т.П. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Смирнова Е.Н. — интерпретация 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: Demicheva, T.P. — development of study design, selection, examination of patients, processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the text of the manuscript; Smirnova, E.N. — interpretation of data, 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.

Финансирование / Funding source

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

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.
The study was conducted with the informed consent of the patients.

Об авторах / About the authors

Демичева Татьяна Петровна / Demicheva, T.P. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 3743-3914. <https://orcid.org/0000-0002-5422-8700>. E-mail: demich-perm@mail.ru
Смирнова Елена Николаевна / Smirnova, E.N. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 8568-1336. <https://orcid.org/0000-0003-2727-5226>. E-mail: elenasm2001@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лобашова В.Л., Шепелькевич А.П. Нарушения пищевого поведения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский журнал. 2015;(1):30–34. Lobashova V.L., Shepelkevich A.P. Eating disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. Medical Journal. 2015;(1):30–34. (in Russian).
2. Зеленкова-Захарчук Т.А. Расстройства приема пищи у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Лекция для врачей. Consilium Medicum. 2021;23(4):326–331. Zelenkova-Zakharchuk T.A. Eating disorders in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. Lecture for doctors. Consilium Medicum. 2021;23(4):326–331. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200830
3. Kems E., Herman C.P., Hollitt S. et al. The role of expectations in the effect of food cue exposure on intake. Appetite. 2016;103:259–264. DOI: 10.1016/j.appet.2016.04.026
4. Travaglini R.A., Anselmi L. Vagal neurocircuitry and its influence on gastric motility. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2016;13(7):389–401. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.76
5. Ziauddeen H., Alonso-Alonso M., Hill J.O. et al. Obesity and the neurocognitive basis of food reward and the control of intake. Adv. Nutr. 2015;6(4):474–486. DOI: 10.3945/an.115.008268
6. Малкина-Пых И.Г. Терапия пищевого поведения. М.; 2007. Malkina-Pykh I.G. Eating behavior therapy. Moscow; 2007. (in Russian)
7. Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м². Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):30–38. DOI: 10.14341/OMET2018130-38. Tikhonenko E.V., Tsoy U.A., Vasilyeva E.Yu., Babenko A.Yu. Eating behavior characteristics and appetite-regulating hormone levels in patients with type 2 diabetes mellitus and a body mass index greater than 35 kg/m². Obesity and metabolism. 2018;15(1):30–38. (in Russian). DOI: 10.14341/OMET2018130-38
8. Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Веденская Т.П. Особенности пищевого поведения пациентов с сахарным диабетом. Терапевтический архив. 2012;84(12):71–75. Sapozhnikova I.E., Tarlovskaya E.I., Vedenskaya T.P. Features of the eating behavior of patients with diabetes mellitus. Therapeutic archive. 2012;84(12):71–75. (in Russian).
9. Бурлачко Я.О., Дударева В.А., Дударева Л.А. и др. Анализ пищевого поведения у больных сахарным диабетом 2 типа. Вопросы питания. 2016;85(S2):70. Burlachko Ya.O., Dudareva V.A., Dudareva L.A. et al. Analysis of eating behavior in patients with type 2 diabetes mellitus. Problems of nutrition. 2016;85(S2):70. (in Russian).
10. Van Strien T., Frijters J., Bergers G. P., Defares P.B. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. Int. J. Eating Disord. 1986;5(2):295–315. DOI: 10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T
11. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Анализ нарушений пищевого поведения, депрессивных и тревожных расстройств у женщин с сахарным диабетом. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018;7(2):60–66. Verbovoy A.F., Sharonova L.A. Analysis of eating disorders, depressive and anxiety disorders in women with diabetes mellitus. Endocrinology: news, opinions, training. 2018;7(2):60–66. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-12006. (in Russian).
12. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А., Варванина Г.Г. и др. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;7:12–19. Mishchenkova T.V., Zvenigorodskaya L.A., Varvanina G.G. et al. The role of hormones and types of eating behavior in the development of metabolic syndrome. Experimental & clinical gastroenterology. 2010;7:12–19. (in Russian).
13. Kems E., Herman C.P., Hollitt S. et al. The role of expectations in the effect of food cue exposure on intake. Appetite. 2016;103:259–264. DOI: 10.1016/j.appet.2016.04.026
14. Herpertz S. Diabetes mellitus and eating disorders: a multicenter study on the comorbidity of the two diseases. Psychosom. Res. 1998;44(3–4):503–515. DOI: 10.1016/S0022-3999(97)00274-2

Поступила / Received: 13.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.06.2023



Влияние дапаглифлозина на жировой и углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

С.П. Гоголева¹ ✉, А.С. Аметов¹, А.А. Шабалина²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности дапаглифлозина в коррекции нарушений углеводного обмена и метаболизма жира при сахарном диабете 2 типа (СД2).

Дизайн: открытое когортное контролируемое проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 60 человек с СД2 и ожирением. К метформину им добавили дапаглифлозин в дозе 10 мг. В течение 6 месяцев оценивались параметры углеводного обмена, жировой обмен: проводились антропометрия, биоимпедансное сканирование состава тела, исследование уровней адипокинов (адипонектина, лептина, иризина, интерлейкина (ИЛ) 6) и липидограммы в динамике.

Результаты. На фоне приема дапаглифлозина выявлена, наряду со снижением уровня гликированного гемоглобина в среднем на 0,6% ($p = 0,093$), значимая положительная динамика показателей жирового обмена. Масса тела пациентов в среднем снизилась на 3,3 кг ($p < 0,05$). Отмечалось статистически значимое уменьшение жировой массы на 3 кг ($p = 0,001$) и увеличение скелетно-мышечной массы, по данным биоимпедансного сканирования состава тела, что коррелировало с понижением уровня лептина ($p = 0,073$) и возрастанием уровней адипонектина и иризина ($p < 0,05$). Обнаружено и статистически значимое снижение концентраций общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности ($p = 0,001$).

Заключение. Уменьшение уровней лептина и ИЛ-6 в сочетании с увеличением содержания иризина и адипонектина при приеме дапаглифлозина коррелируют со снижением жировой массы и увеличением скелетно-мышечной массы, что предполагает возможность перехода из метаболически нездорового в метаболически здоровое ожирение. Коррекция дисфункции жировой ткани в качестве фокуса лечения может обеспечить не только контроль СД2, но и снижение кардиометаболических рисков у таких пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дапаглифлозин, адипонектин, лептин, иризин, интерлейкин 6, липидограмма, жировой обмен.

Для цитирования: Гоголева С.П., Аметов А.С., Шабалина А.А. Влияние дапаглифлозина на жировой и углеводный обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Доктор.Ру. 2023;22(4):40–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-40-46



Effect of Dapagliflozin on Fat and Carbohydrate Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

S.P. Gogoleva¹ ✉, A.S. Ametov¹, A.A. Shabalina²

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

² Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoye Highway, build 1, Moscow, Russian Federation 125367

ABSTRACT

Aim: To determine the effects of dapagliflozin in impaired carbohydrate and fat metabolism in type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Design: An open cohort controlled prospective study.

Materials and methods. In this study 60 patients with T2DM and obesity were examined. Dapagliflozin 10 mg was added to metformin monotherapy. Carbohydrate metabolism and fat metabolism markers were evaluated for 6 months: anthropometry, body composition analysis, assessment of adipokines (adiponectin, leptin, irisin, interleukin (IL) 6) and lipid panel.

Results. Dapagliflozin addition resulted in glycated hemoglobin level decrease by an average of 0.6% ($p = 0.093$) along with significant positive effects on fat metabolism markers. The mean body mass decrease was 3.3 kg ($p < 0.05$). There was also a significant decrease in fat mass of 3 kg ($p = 0.001$) and a muscle mass extension, according to a body composition analysis report, which correlated with leptin levels decrease ($p = 0.073$) and adiponectin and irisin levels increase ($p < 0.05$). A significant decrease in total cholesterol, triglycerides and low-density lipoproteins levels also occurred ($p = 0.001$).

Conclusion. Leptin and IL-6 levels decrease and irisin and adiponectin levels increase correlating with a fat mass reduction and muscle mass expansion occurred with dapagliflozin added to the therapy. These findings suggest the possibility of metabolically unhealthy obesity transitioning to metabolically healthy obesity. Adipose tissue dysfunction treatment as a focus of therapy may provide not only a better control of T2DM, but also cardiometabolic risks reduction.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, dapagliflozin, adiponectin, leptin, irisin, interleukin 6, lipid panel, fat metabolism.

For citation: Gogoleva S.P., Ametov A.S., Shabalina A.A. Effect of dapagliflozin on fat and carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. Doctor.Ru. 2023;22(4):40–46. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-40-46

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) и преждевременная смертность пациентов, страдающих им, являются одними из основных проблем системы здравоохранения. По данным International

Diabetes Federation, 537 млн человек, то есть каждый десятый представитель взрослого населения, страдают диабетом, преимущественно 2 типа (СД2). Несмотря на наличие множества антидиабетических лекарственных средств, которые

✉ Гоголева Сайына Петровна / Gogoleva, S.P. — E-mail: saina.gogoleva@inbox.ru

обеспечивают стойкий контроль углеводного обмена, только в 2021 году в результате осложнений СД умерли 6,7 млн человек¹. В связи с тем, что около 85% людей, страдающих СД2, имеют избыточную массу тела и нарушение жирового обмена [1], в последнее время наряду с нейтрализацией глюкозотоксичности в лечении СД все больше внимания стали уделять контролю липотоксичности.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) — единственный класс антидиабетических препаратов с доказанной эффективностью в снижении общей смертности пациентов до 32%, по результатам долгосрочного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPA-REG OUTCOME 2015 года [2]. Кроме этого, при использовании иНГЛТ-2 впервые продемонстрировано снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий MACE на 11%, частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности на 31%, а также частоты неблагоприятных ренальных исходов, включая диализ [3–6].

По результатам мультинационального проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования DECLARE-TIMI 58, у 17 160 пациентов с СД2 и установленными сердечно-сосудистыми осложнениями или множественными факторами риска их развития прием дапаглифлозина способствовал уменьшению частоты комбинированной конечной точки по общей смертности и госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности на 17% [7].

Однако известно, что иНГЛТ-2 имеют умеренную эффективность в отношении компенсации непосредственно углеводного обмена, они снижают уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на 0,5–0,8% [8]. При относительно невыраженном гликемическом эффекте иНГЛТ2 оказывают влияние на жировой обмен, что может играть важную роль в уменьшении смертности пациентов [9, 10].

Цель исследования: оценка эффективности дапаглифлозина в коррекции нарушений углеводного обмена и метаболизма жира при СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на клинической базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (в отделении эндокринологии Центральной городской клинической больницы гражданской авиации (ЦКБ ГА), г. Москва) и отдела лабораторной диагностики Научного центра неврологии, г. Москва. Исследование продолжалось с сентября 2019 г. по апрель 2023 г.

В исследование вошли 60 пациентов (24 мужчины, 36 женщин) в возрасте от 39 до 77 лет (средний возраст — $40,2 \pm 8,3$ года) с подтвержденным диагнозом СД2 в сочетании с ожирением (средний индекс массы тела (ИМТ) — $31,1 \pm 1,3$ кг/м²), госпитализированных в отделение эндокринологии ЦКБ ГА.

Как видно из данных *таблицы 1*, группа характеризовалась декомпенсацией углеводного обмена, дислипидемией и нарушением жирового обмена, в частности следует обратить внимание на показатель адипонектина, находящийся ближе к нижней границе нормы (у здоровых людей рекомендуемый диапазон — 5–37 мкг/мл), который является главным маркером метаболического здоровья.

К терапии метформином больным добавили дапаглифлозин в дозе 10 мг, также пациенты обучались принципам рационального питания («Тарелка здорового питания» Гарвардской школы общественного здравоохранения [11]) в школе диабета. В течение последующих 6 месяцев наряду с параметрами углеводного обмена (глюкозы плазмы натощак, HbA1c) оценивалось состояние жирового обмена: проводились антропометрия (окружность талии, масса тела, ИМТ), биоимпедансное сканирование состава тела, а также исследование уровней адипокинов (адипонектина,

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика пациентов Clinical characteristics of patients

Показатель	Исходное значение	Рефересные значения
Гликированный гемоглобин, %	$8,1 \pm 1,2$	< 6,5
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	$7,9 \pm 0,7$	4,1–5,9
Общий холестерин, ммоль/л	$5,9 \pm 0,89$	< 4,5
Триглицериды, ммоль/л	$3,0 \pm 1,85$	< 1,7
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	$2,87 \pm 1,0$	< 1,5
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	$1,01 \pm 0,5$	> 1,0 у мужчин и > 1,2 у женщин
Малая атерогенная субъединица ЛПНП, ммоль/л	$36,5 \pm 3,4$	12,0–44,0
Липопротеин (а), ммоль/л	$12,5 \pm 1,2$	< 30,0
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	$31,1 \pm 1,3$	< 25,0
Окружность талии, см	$93 \pm 10,4$	< 94 у мужчин и < 80 у женщин
Масса тела, кг	$78,3 \pm 5,3$	–
Лептин, нг/мл	$19,5 \pm 4,4$	2,5–5,6 у мужчин и 3,7–11,1 у женщин
Адипонектин, мкг/мл	$14,2 \pm 2,5$	При ИМТ < 25 кг/м ² 5–37; при ИМТ 25–30 кг/м ² 5–28; при ИМТ > 30 кг/м ² 2–20
Иризин, нг/мл	$2,47 \pm 1,62$	3,6–4,6
Интерлейкин 6, пг/мл	$11,3 \pm 4,2$	0–7

¹ IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021; World Health Organization Diabetes Fact Sheets, 2022.

лептина, иризина, интерлейкина (ИЛ) 6) и липидограммы (содержания общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеина (а), малой атерогенной субъединицы ЛПНП (sЛПНП), триглицеридов) в динамике: исходно (до добавления к терапии дапаглифлозина) и через 3 и 6 месяцев после инициации лечения этим препаратом.

Критерии включения в исследование: СД2, ожирение или избыточная масса тела (ИМТ выше 27 кг/м^2), возраст старше 18 лет, отсутствие в анамнезе приема препаратов ряда ИГЛТ-2.

Критерии исключения: СД 1 типа, гестационный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП) 4–5 ст. (скорость клубочковой фильтрации $< 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ по формуле СКД-EPI), тяжелый кетоацидоз, диабетическая кома или прекома, выраженное нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы) более 2,5 раз выше нормы) на фоне терапии, печеночная недостаточность.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 26.11.2019 г.).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью системы статистического анализа Statistica v.10. Для оценки динамики использовался критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Углеводный обмен

После добавления к терапии дапаглифлозина отмечено уменьшение уровня HbA1c через 3 и 6 месяцев. Через 3 меся-

ца показатель HbA1c снизился на 0,4% и в среднем по группе составил $7,7 \pm 0,8\%$, а через 6 месяцев — на 0,6% от исходного, до $7,5 \pm 0,7\%$ ($p = 0,08$ и $p = 0,093$ соответственно).

Концентрация глюкозы плазмы натощак через 3 месяца понизилась до $7,3 \pm 1,2 \text{ ммоль/л}$, через 6 месяцев — до $7,1 \pm 0,7 \text{ ммоль/л}$. Уменьшение показателя за 6 месяцев терапии было статистически значимым и в среднем составило $0,8 \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,05$).

Жировой обмен

Как видно из данных таблицы 2, добавление к терапии дапаглифлозина привело к снижению массы тела до $76,5 \pm 2,6$ и $75,0 \pm 2,3 \text{ кг}$ через 3 и 6 месяцев соответственно, т. е. в среднем на 1,8 и 3,3 кг ($p = 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Статистически значимая динамика ИМТ отсутствовала ($p > 0,05$), окружность талии пациентов уменьшилась в среднем на 4,5 см за 6 месяцев ($p = 0,022$).

По данным биоимпедансного сканирования состава тела, наблюдалось статистически значимое уменьшение жировой массы, в среднем через 3 и 6 месяцев — на 2,1 и 3 кг ($p < 0,05$ в обоих случаях). По результатам сканирования композитного состава тела также обнаружено увеличение скелетно-мышечной массы на 0,3 и 0,9 кг соответственно ($p = 0,06$).

После изучения динамики стандартных показателей жирового обмена были исследованы показатели метаболизма жира. Стоит отметить, что зафиксировано статистически значимое увеличение уровней адипонектина и иризина — в среднем на 1,6 мкг/мл и 1,33 нг/мл ($p < 0,05$ для обоих показателей), что соответствовало положительной динамике данных антропометрии и биоимпедансного сканирования состава тела.

Снижение уровня лептина через 6 месяцев после инициации терапии дапаглифлозином составило 0,7 нг/мл ($p = 0,073$). Концентрация ИЛ-6 также уменьшилась статистически незначимо ($p > 0,05$) (рис. 1).

Таблица 2 / Table 2

Сравнение показателей антропометрии и состава тела до и после назначения дапаглифлозина
Comparison of anthropometry and body composition before and after dapagliflozin prescription

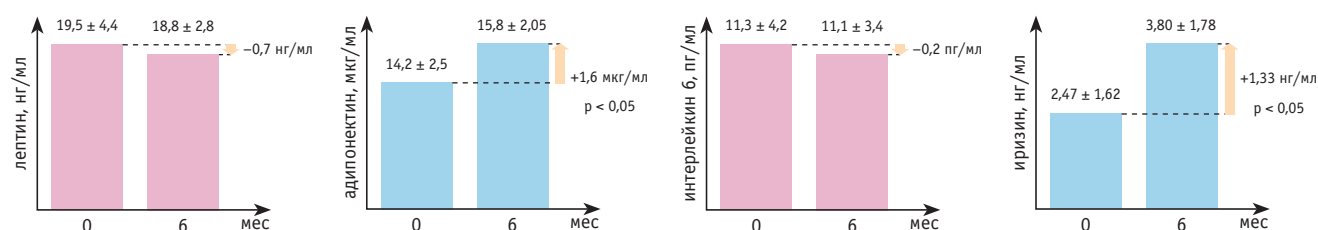
Показатель	1-й визит (исходные показатели)	2-й визит (через 3 месяца терапии)	3-й визит (через 6 месяцев терапии)
Масса тела, кг	$78,3 \pm 5,3$	$76,5 \pm 2,6^*$	$75,0 \pm 2,3^{**}$
Индекс массы тела, кг/м^2	$31,1 \pm 1,3$	$30,4 \pm 2,4$	$29,9 \pm 2,6$
Окружность талии, см	$93 \pm 10,4$	$90,4 \pm 10,2$	$88,5 \pm 8,7^{***}$
Жировая масса, кг	$28,8 \pm 4,4$	$26,7 \pm 3,6^{**}$	$25,8 \pm 3,0^{**}$
Скелетно-мышечная масса, кг	$36,7 \pm 2,8$	$37,0 \pm 1,8$	$37,6 \pm 1,6$

Примечание. Отличия от исходных показателей статистически значимы: (*) — $p = 0,05$; (**) — $p < 0,05$; (***) — $p = 0,022$.

Note. Differences vs. initial values are statistically significant: (*) — $p = 0.05$; (**) — $p < 0.05$; (***) — $p = 0.022$.

Рис. 1. Динамика уровней адипокинов за 6 месяцев

Fig. 1. Changes in adipokines levels over 6 months



Липидограмма

На фоне приема дапаглифлозина наблюдалась положительная динамика показателей липидного обмена (рис. 2). Так, отмечено статистически значимое снижение уровня триглицеридов — в среднем на 0,8 ммоль/л ($p = 0,001$), показатель через 6 месяцев наблюдения — $2,2 \pm 0,6$ ммоль/л. Уменьшение содержания общего холестерина и ЛПНП через 6 месяцев также было статистически значимым и составило 1,1 и 1,01 ммоль/л соответственно ($p = 0,001$ для обоих показателей). Статистически значимая динамика уровней ЛПВП, липопротеина (а), sЛПНП отсутствовала.

Таким образом, добавление к метформину дапаглифлозина способствовало нормализации параметров углеводного обмена, положительной динамике антропометрических показателей (снижению массы тела, ИМТ, окружности талии) и параметров биоимпедансного сканирования состава тела в сочетании с положительной динамикой уровней маркеров состояния жирового обмена, в особенности адипонектина. Для более наглядной иллюстрации вышеописанных результатов приведем клинический случай.

Клинический случай

История болезни № 2567. Пациентка Ц., 66 лет. Диагноз: СД2, целевой уровень HbA1c < 7,5%. Диабетическая нефропатия, ХБП С3а. Гипертоническая болезнь 2 ст., риск 4. Экзогенно-конституциональное ожирение 2 ст. Стаж диабета ~ 5 лет. Получаемая терапия: метформин 2000 мг/сут вечером.

Впервые диагноз СД2 у больной установлен в 2016 г. Была инициирована терапия метформин в дозе 2000 мг/сут. Пациентка следовала принципам рационального питания, физическая активность — низкая. При ухудшении самочувствия (появились жалобы на жажду и сухость во рту) ее госпитализировали в эндокринологический стационар, где при обследовании выявлен уровень HbA1c 8,4%. К текущей терапии добавили дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут.

В результате за 6 месяцев на фоне данного лечения показатель HbA1c снизился до 7,6%. Отмечена выраженная положительная динамика параметров липидограммы: уровень общего холестерина снизился с 6,0 до 4,8 ммоль/л, триглицеридов — с 2,78 до 1,8 ммоль/л, ЛПНП — с 2,2 до 1,7 ммоль/л, концентрация ЛПВП выросла с 0,9 до 1,5 ммоль/л (табл. 3).

Наблюдалась и положительная динамика показателей жирового обмена: масса тела пациентки уменьшилась на 3,2 кг, повторное исследование состава тела четко продемонстрировало перераспределение жировой ткани: жировая масса снизилась на 6,9 кг, а костно-мышечная увеличилась на 3,2 кг (рис. 3).

С полученными данными коррелировали результаты исследования адипокинов в плазме крови: уровень лептина снизился на 1,1 нг/мл, ИЛ-6 — на 0,6 пг/мл, а уровни адипонектина и иризина увеличились на 2,4 мкг/мл и 1,6 нг/мл соответственно (рис. 4).

Рис. 2. Динамика показателей липидограммы через 6 месяцев

Fig. 2. Changes in lipid profile over 6 months

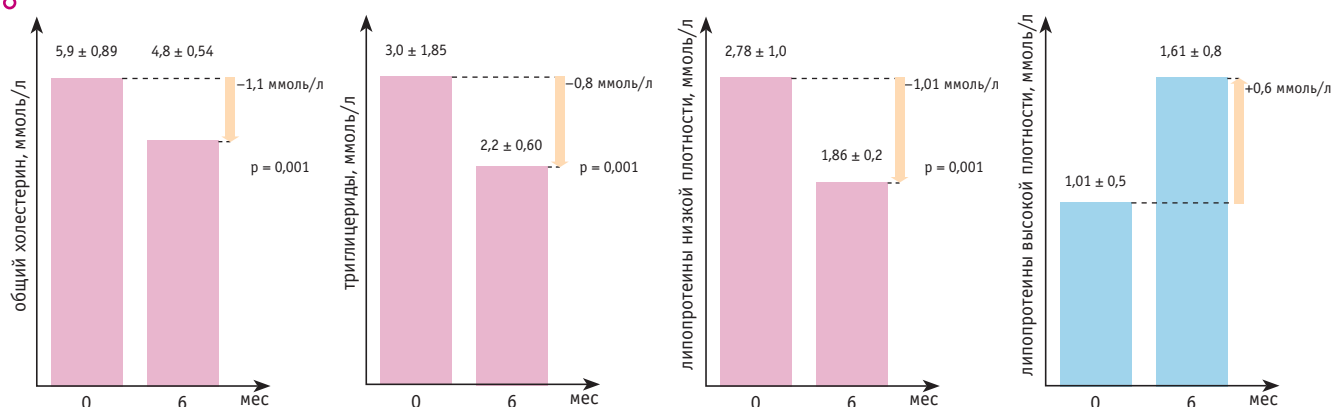


Таблица 3 / Table 3

Динамика показателей углеводного и липидного обмена и антропометрии у пациентки Ц.

Changes in carbohydrate and lipid metabolism and anthropometry in patient Ts.

Показатель	Исходное значение	Через 6 месяцев	Δ
Гликированный гемоглобин, %	8,4	7,6	-0,8
Масса тела, кг	79,2	76,0	-3,2
Индекс массы тела, кг/м ²	32,1	30,8	-1,3
Окружность талии, см	97	88	-9
Холестерин общий, ммоль/л	6,0	4,8	-1,2
Триглицериды, ммоль/л	2,78	1,8	-0,98
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	2,2	1,7	-0,5
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0,9	1,5	+0,6
Малая атерогенная субъединица ЛПНП, ммоль/л	32,5	29,9	-2,6
Липопротеин (а), ммоль/л	12,2	10,7	-1,5

Рис. 3. Результаты биоимпедансного сканирования состава тела пациентки Ц. в динамике за 6 месяцев.

Примечание. А — исходные показатели; В — через 6 месяцев после инициации терапии дапаглифлозином

Fig. 3. Changes in bioimpedance scanning of body composition in patient Ts. over 6 months.

Note. A — baseline values; B — 6 months after dapagliflozin therapy initiation

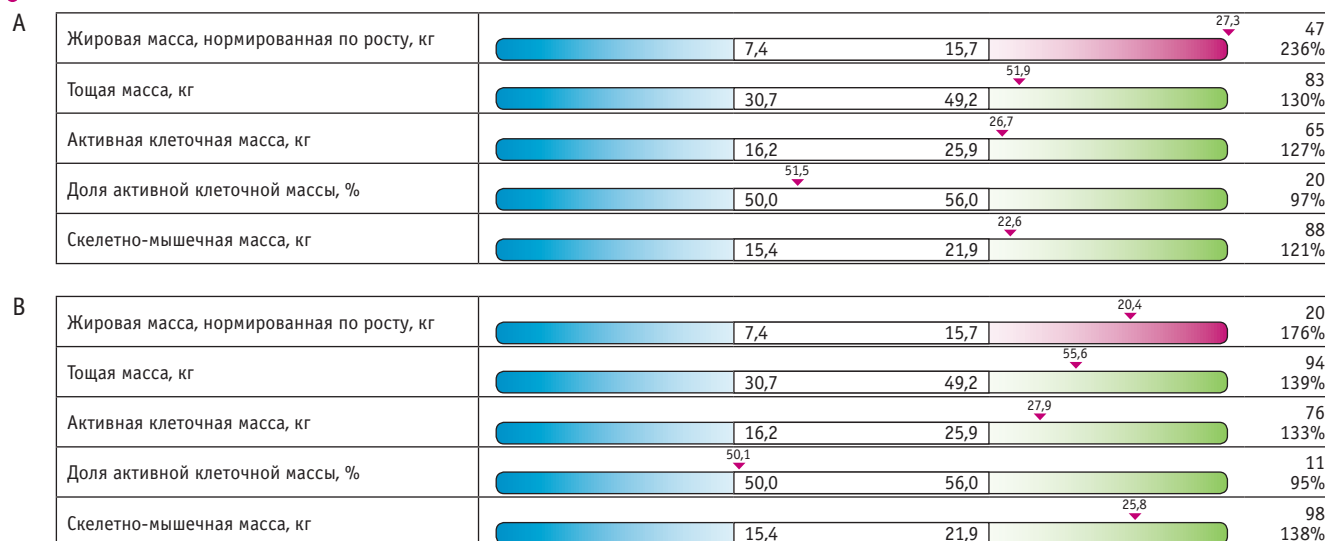
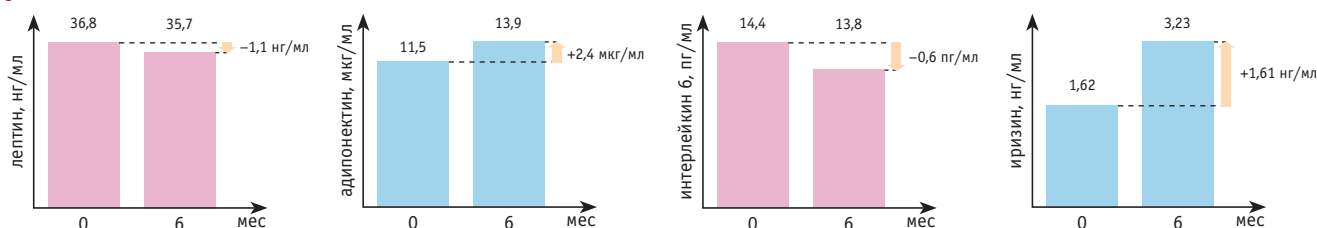


Рис. 4. Динамика уровней адипокинов за 6 месяцев у пациентки Ц.

Fig. 4. Changes in adipokines levels over 6 months in patient Ts.



ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что инициация терапии дапаглифлозином у пациентов с СД2, которые ранее получали метформин, ассоциировалась не только с компенсацией углеводного обмена, но также с вероятностью достижения клинически значимого снижения массы и нормализацией показателей метаболизма жира. Эти результаты можно учитывать при выборе препарата для интенсификации терапии СД.

Известно, что в среднем на фоне лечения иНГЛТ-2 уровень HbA1c снижается на 0,5–0,9% [12]. Результаты нашего исследования выявили уменьшение концентрации HbA1c на 0,6%, что коррелирует с имеющимися данными.

Ожирение — независимый предиктор риска гипертонии и дислипидемии, а также сердечно-сосудистых событий, которые являются основными причинами смерти пациентов с СД2. Снижение массы тела считается ключевым фактором в лечении диабета, поскольку оно также потенциально способствует уменьшению уровня гликемии, поэтому актуальны препараты, которые не просто улучшают гликемический контроль, но и снижают массу тела и жировую массу.

Многие исследования демонстрируют доказанную эффективность иНГЛТ-2 в отношении этих показателей [13–16]. В частности, при 24-недельном наблюдении больных с избыточной массой и СД добавление к терапии дапаглифлозина привело к уменьшению массы тела, а также жировой массы, по данным биоимпедансного сканирования состава тела,

и к увеличению уровня адипонектина, что ассоциировалось со снижением систолического и диастолического артериального давления [17].

В другом исследовании лечение дапаглифлозином сопровождалось не только уменьшением массы тела, но и статистически незначимым ($p = 0,052$) понижением концентрации иризина [18]. В противовес приведенным результатам в нашем исследовании отмечено увеличение уровня этого миокина. Роль иризина в патогенезе СД и сердечно-сосудистых заболеваний все еще остается недостаточно исследованной и требует дальнейшего изучения.

Нормализация жирового обмена может повлиять на другие сопутствующие СД2 состояния, такие как дислипидемия и гипертония, и способствовать сокращению полипрагмазии [19]. К тому же не стоит забывать о том, что прием многих антидиабетических препаратов (инсулина, препаратов сульфонилмочевин) сопровождается нежелательными явлениями в виде увеличения массы тела или отсутствием какого-либо влияния на массу (ингибиторы дипептидилпептидазы 4). Дапаглифлозин, по данным метаанализа 15 исследований, обеспечивает лучший контроль уровней глюкозы плазмы натощак и HbA1c, массы тела по сравнению с плацебо, в комбинации с ингибиторами дипептидилпептидазы 4, препаратами сульфонилмочевин, а также другими классами сахароснижающих препаратов [20].

Не менее важным является уменьшение массы тела у пациентов с СД2 за счет снижения жировой массы, без потери

костно-мышечной массы, что особенно актуально для больных пожилого возраста, подверженных развитию саркопении. В нашем исследовании биоимпедансное сканирование состава тела выявило уменьшение жировой массы и увеличение костно-мышечной массы у участников.

Авторы нескольких работ продемонстрировали, что потеря массы тела в результате лечения иНГЛТ-2 достигается именно за счет уменьшения жировой массы. Так, исследование при участии 50 пациентов с СД2 и средним ИМТ 27 кг/м² показало снижение массы тела и жировой массы, по данным компьютерной томографии, а также уменьшение степени эктопии жира при сохранении массы скелетной мускулатуры [21].

В одном из исследований обнаружено, что потеря массы, вызванная добавлением к терапии дапаглифлозина, у пациентов с СД2 в первую очередь является результатом снижения жировой, а не тощей массы [17]. Кроме этого, иНГЛТ-2 уменьшают степень периферической инсулинорезистентности, в том числе улучшают чувствительность мышечной ткани к инсулину [22], стимулируют липолиз в жировой ткани [23], что также способствует снижению жировой массы и положительно влияет на мотивацию пациентов к продолжению терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ответ на назначение дапаглифлозина у пациентов наблюдалось умеренное уменьшение уровней HbA1c и глюкозы плаз-

мы натощак, однако обращала на себя внимание динамика показателей метаболизма жира. Особый интерес представляет адипонектин, который, по данным литературы [24, 25], является наиболее достоверным показателем метаболического здоровья. Выявлено статистически значимое увеличение его уровня в плазме крови на фоне терапии дапаглифлозином. Эти результаты коррелируют с данными биоимпедансного сканирования состава тела — уменьшением жировой массы и увеличением скелетно-мышечной массы.

Определенный интерес представляет также иризин — миокин, регулирующий процесс перехода белой жировой ткани в бурую. Нами отмечено статистически значимое повышение его уровня в крови пациентов.

Вместе эти данные подразумевают возможный процесс перераспределения и ремоделирования жировой ткани и переход из метаболически нездорового в метаболически здоровое ожирение.

Полученные одновременно параметры липидограммы также свидетельствуют о возможности применения иНГЛТ-2 с целью предупреждения развития атеросклеротических изменений сосудов и сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, коррекция дисфункции жировой ткани в качестве фокуса лечения может обеспечить не только контроль СД2, но и снижение кардиометаболических рисков у таких пациентов. Все еще требуется дальнейшее изучение данного вопроса. В настоящее время эта работа продолжается.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Гоголева С.П. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Аметов А.С. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Шабалина А.А. — обследование пациентов, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Gogoleva, S.P. — subject selection, examination and treatment, similar themed articles review, data collection, analytic calculations and interpretation, statistical data processing, writing of the final manuscript; Ametov, A.S. — research design, supervision of the critically important findings of this work, feedback and approval of the manuscript for publication; Shabalina, A.A. — subject examination, data collection, analytic calculations and interpretation.

Конфликт интересов / Disclosure

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», однако это не оказало влияния на мнение авторов.

The article has been funded by the financial support from AstraZeneca Pharmaceuticals LLC; however, it has not influenced the authors' own opinions.

Этическое утверждение / Ethics approval

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 26.11.2019 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The study 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 (minutes dated 26 November 2019). All patients signed Informed Consent Form for the participation in the study.

Об авторах / About the authors

Гоголева Сайына Петровна / Gogoleva, S.P. — аспирант 3-го года кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9282-1510. <https://orcid.org/0000-0002-7371-6726>. E-mail: saina.gogoleva@inbox.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. 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

Шабалина Алла Анатольевна / Shabalina, A.A. — д. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН. 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9414-9068. <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>. E-mail: ashabalina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nianogo R.A., Arah O.A. Forecasting obesity and type 2 diabetes incidence and burden: the ViLA-obesity simulation model. *Front. Public Health*. 2022;10:818816. DOI: 10.3389/fpubh.2022.818816

2. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

3. Fitchett D., Butler J., van de Borne P., Zinman B. et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur. Heart J.* 2018;39(5):363–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx511
4. Home P. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering medications: an update. *Diabetologia.* 2019;62(3):357–69. DOI: 10.1007/s00125-018-4801-1
5. Cannon C.P., Perkovic V., Agarwal R., Baldassarre J. et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease according to baseline HbA1c, including those with HbA1c < 7%: results from the CREDESCENCE Trial. *Circulation.* 2020;141(5):407–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044359
6. Zelnik T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
7. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
8. Mikhail N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. *World J. Diabetes.* 2014;5(6):854–9. DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.854
9. Shaheer A., Kumar A., Menon P., Jallo M. et al. Effect of add-on therapy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on adipokines in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Med. Res.* 2021;13(6):355–62. DOI: 10.14740/jocmr4510
10. Youssef M.E., Yahya G., Popoviciu M.S., Cavalu S. et al. Unlocking the full potential of SGLT2 inhibitors: expanding applications beyond glycemic control. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(7):6039. DOI: 10.3390/ijms24076039
11. Harvard Medical School. Healthy Eating Plate dishes out sound diet advice: more specific than MyPlate, it pinpoints the healthiest food choices. *Harv. Heart Lett.* 2011;22:6.
12. Zaccardi F., Webb D.R., Htike Z.Z., Youssef D. et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2016;18(8):783–94. DOI: 10.1111/dom.12670
13. Huh Y., Kim Y.S. Predictors for successful weight reduction during treatment with Dapagliflozin among patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *BMC Prim. Care.* 2022;23(1):134. DOI: 10.1186/s12875-022-01748-1
14. Pereira M.J., Eriksson J.W. Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity. *Drugs.* 2019;79(3):219–30. DOI: 10.1007/s40265-019-1057-0
15. McCrimmon R.J., Catarig A., Frias J.P., Lausvig N.L. et al. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia.* 2020;63(3):473–85. DOI: 10.1007/s00125-019-05065-8
16. Wilding J.P.H., Rigney U., Blak B.T., Nolan S.T. et al. Glycaemic, weight, and blood pressure changes associated with early versus later treatment intensification with dapagliflozin in United Kingdom primary care patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;155:107791. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107791
17. Das C., Tripathy D., Swain S., Sudhakaran N. et al. Effect of dapagliflozin on type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a single-center survey. *Cureus.* 2021;13(5):e14974. DOI: 10.7759/cureus.14974
18. Yamakage H., Tanaka M., Inoue T., Odori S. et al. Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J. Diabetes Investig.* 2020;11(3):653–61. DOI: 10.1111/jdi.13179
19. Huckfeldt P.J., Frenier C., Pajewski N.M., Espeland M. et al. Associations of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes with health care use, spending, and disability: an ancillary study of the look AHEAD Study. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(11):e2025488. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25488
20. Xu X., Xu W., Zhuo Q., Yan Y. The efficacy and safety of dapagliflozin combined with oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Palliat. Med.* 2022;11(3):1028–37. DOI: 10.21037/apm-22-121
21. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., Hieshima K. et al. Dapagliflozin reduces fat mass without affecting muscle mass in type 2 diabetes. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018;25(6):467–76. DOI: 10.5551/jat.40873
22. Ramírez-Rodríguez A.M., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E. Effect of dapagliflozin on insulin secretion and insulin sensitivity in patients with prediabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2020;128(8):506–11. DOI: 10.1055/a-0664-7583
23. Goya T., Imoto K., Tashiro S., Aoyagi T. et al. The efficacy of tofogliflozin on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Gastroenterol. Insights.* 2022;13(1):20–6. DOI: 10.3390/gastroent13010003
24. Straub L.G., Scherer P.E. Metabolic messengers: adiponectin. *Nat. Metab.* 2019;1(3):334–9. DOI: 10.1038/s42255-019-0041-z
25. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A., Ziyaiyan A. et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients.* 2021;13(4):1180. DOI: 10.3390/nu13041180

Поступила / Received: 15.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 13.06.2023

Метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

А.П. Мишарова^{1, 2}✉, Л.В. Кондратьева¹, Т.Н. Короткова³

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением.

Дизайн: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 46 пациентов (10 мужчин и 36 женщин) в возрасте 37–69 лет с ранее установленным СД2 и ожирением. Методом случайных чисел пациенты рандомизированы на две группы: в основной группе (n = 22) к метформину 2000 мг/сут добавлен эмпаглифлозин 25 мг/сут; группа контроля (n = 24) продолжала терапию метформинем 2000 мг/сут. Исходно и через 6 мес терапии оценивали антропометрические данные: массу тела (МТ), окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ), показатели гликемического контроля, маркеры метаболического здоровья (адипонектин, лептин).

Результаты. Наряду с не сильно выраженным гликемическим эффектом в группе комбинированного лечения на фоне положительной динамики антропометрических показателей — уменьшения МТ (p = 0,035), ОТ (p = 0,04), ИМТ (p = 0,005) — нами установлено снижение уровня лептина с $28,8 \pm 11,0$ до $21,0 \pm 9,13$ нг/мл (p = 0,035). В основной группе статистически значимо (p = 0,002) повысился уровень адипонектина — с $9,70 \pm 2,15$ до $13,0 \pm 3,18$ мкг/мл.

Заключение. Полученные результаты подтверждают клинически значимые негликемические эффекты эмпаглифлозина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, эмпаглифлозин.

Для цитирования: Мишарова А.П., Кондратьева Л.В., Короткова Т.Н. Метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Доктор.Ру. 2023;22(4):47–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-47-52

Metabolic Effects of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity

A.P. Misharova^{1, 2}✉, L.V. Kondratieva¹, T.N. Korotkova³

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

² National Research Center for Preventive Medicine; 10 Petroverigsky per., build. 3, Moscow, Russian Federation 101990

³ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ust'insky proezd, build. 1, Moscow, Russian Federation 109240

ABSTRACT

Aim: to study metabolic effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and obesity.

Design. Single center prospective randomized study.

Materials and Methods. The study included 46 patients (10 men and 36 women) aged 37–69 years with previously diagnosed T2D and obesity. Patients were randomized into two groups by random numbers: in the main group (n = 22), empagliflozin 25 mg/day was added to metformin 2000 mg/day, the control group (n = 24) continued therapy with metformin 2000 mg/day. We looked such indicators, as anthropometric data were assessed: body weight (BW), waist circumference (WC), body mass index (BMI), glycemic control, and metabolic health markers (adiponectin, leptin) at baseline and after 6 months of therapy.

Results. Although we didn't find pronounced glycemic effect in the combined treatment group, but we showed positive dynamics of anthropometric parameters — a decrease in BW (p = 0.035), WC (p = 0.04), BMI (p = 0.005) — we found a decrease in leptin levels from 28.8 ± 11.0 to 21.0 ± 9.13 ng/ml (p = 0.035). In the main group, the level of adiponectin increased statistically significantly (p = 0.002) from 9.70 ± 2.15 to 13.0 ± 3.18 µg/ml.

Conclusion. Significant non-glycemic effects of empagliflozin were obtained.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, obesity, empagliflozin.

For citation: Misharova A.P., Kondratieva L.V., Korotkova T.N. Metabolic effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. Doctor.Ru. 2023;22(4):47–52. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-47-52

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризуется нарушением прак-

тически всех видов обмена и все чаще обозначается как метаболическое заболевание. Более 80% пациентов с СД2 имеют либо избыточную массу тела (МТ), либо ожирение,

✉ Мишарова Алина Павловна / Misharova, A.P. — E-mail: ggggalinamish@mail.ru



что увеличивает риск летальности более чем в 7 раз [1, 2]. В последние 100 лет при формировании целей лечения СД2 обращают внимание на достижение гликемического контроля. Однако, несмотря на колоссальные усилия, включающие персонализированный подход к терапии, совершенствование технологий по управлению СД2, образовательные программы, даже в случае достижения контроля гликемии смертность продолжала увеличиваться¹. Согласно данным Международной диабетической федерации в 2021 г. летальность по причине СД составила 6,7 млн человек, что в большей степени связывают с пандемией коронавирусной инфекции, а также с развитием у пациентов кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений².

Парадигма лечения СД2 изменилась, когда в 2015 г. произошло важное событие — озвучены революционные результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, которые показали снижение по сравнению с плацебо смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 38% ($p < 0,001$), первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нефатальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов) на 14% ($p = 0,04$), общей смертности на 32% ($p < 0,001$), количества госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности на 35% ($p < 0,002$) при использовании стандартной сахароснижающей терапии (эмпаглифлозина) и относительно незначительном снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [3].

Начиная с 2015 г. стало очевидно, что препараты класса ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) действительно могут повлиять на показатели смертности. В частности, по результатам исследований CANVAS и CANVAS-R получено снижение риска MACE (3 основных нежелательных сердечно-сосудистых явления — нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смерть) на 14% по сравнению с плацебо на фоне применения второго представителя иНГЛТ2 — канаглифлозина [4, 5]. Исследование DECLARE-TIMI 58 продемонстрировало снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и хронической болезни почек у пациентов с СД2 на фоне терапии дапаглифлозином [6–8].

Во всех упомянутых исследованиях при использовании иНГЛТ2 ученые не выявили значимого снижения уровня HbA1c. Это указывает на то, что существуют другие, ранее неизвестные факторы, которые, помимо нарушенного гликемического контроля, могут повлиять на риск развития и прогрессирование осложнений, а также на преждевременную смертность. К тому же большой интерес связан с тем, что при использовании препаратов из группы иНГЛТ2 во всех исследованиях у пациентов зафиксировано снижение МТ до 3–4 кг.

Цель исследования — изучение метаболических эффектов эмпаглифлозина у пациентов с СД2 и ожирением.

Задачи исследования — оценить у пациентов с СД2 и ожирением на фоне приема иНГЛТ2:

- антропометрические показатели: МТ, индекс МТ (ИМТ), окружность талии (ОТ);
- корреляционную взаимосвязь между уровнем лептина и массой жировой ткани (МЖТ);
- динамические изменения интегратора метаболического здоровья — адипонектина;

- динамику выраженности инсулинорезистентности с помощью расчета индекса HOMA-IR.

Дизайн: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование.

Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 14 от 27.10.2020) и соответствует Хельсинкской декларации, положениям национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 о надлежащей клинической практике и положениям от 01.04.2006, Приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и положения Качественной Клинической Практики (GCP). Исследование проведено в городской поликлинике ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница» с марта 2021 г. по август 2022 г. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 46 человек (10 мужчин и 36 женщин) в возрасте 37–69 лет с ИМТ 30,0–43,9 кг/м² и ранее установленными СД2 и ожирением. Длительность СД2 составила 1–19 лет. Все пациенты, участвующие в исследовании, в качестве сахароснижающей терапии принимали метформин. Отсутствие в анамнезе приема препаратов из группы иНГЛТ2 являлось критерием включения.

Критерии не включения: диабетический кетоацидоз, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м², наличие инфекций мочеполовой системы, беременность и период грудного вскармливания, наследственные нарушения: непереносимость галактозы, недостаточность лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

До назначения исследуемого препарата пациентам проведен общий осмотр, расчет ИМТ (≥ 30 кг/м²), измерение ОТ (> 94 см у мужчин и > 84 см у женщин). Для измерения роста использовали стандартный вертикальный ростомер с точностью до 0,5 см, для МТ — напольные весы с точностью до 0,1 кг. Динамику углеводного обмена оценивали посредством определения уровня глюкозы плазмы натощак (норма до 6,1 ммоль/л) и уровня HbA1c (целевой уровень менее 7%). Для изучения метаболизма жировой ткани определяли уровень лептина в сыворотке крови (норма для женщин — 3,7–11,0 нг/мл, для мужчин — 2,0–5,6 нг/мл) и уровень адипонектина в сыворотке крови (норма для женщин — 7,6–15,2 мкг/мл, для мужчин — 5,5–11,1 мкг/мл). Чувствительность к инсулину оценивали по индексу HOMA-IR:

$$\frac{\text{Гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{иммунореактивный инсулин (мкМЕ/мл)}}{22,5}.$$

Значение индекса HOMA-IR $< 2,5$ считали нормальным. Динамику МЖТ измеряли посредством проведения биоимпедансометрии с помощью аппарата НТЦ «Медасс».

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Jamovi Desktop 2.2.5. Анализ данных осуществляли по параметрическим критериям, т.к. большинство распределений исследуемых признаков не отличалось от нормального. Качественные данные представлены в виде абсолютных

¹ WHO. World Health Organization. 2016. ProMED-mail website. URL: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ (дата обращения: 16.09.2022).

² International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 2nd ed. Brussels, International Diabetes Federation, 2022. URL: <https://diabetesatlas.org> (дата обращения: 16.09.2022).

значений. Взаимосвязь между двумя показателями до и после воздействия оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с СД2 и ожирением, о чем свидетельствуют увеличенные показатели МТ, ИМТ, ОТ, МЖТ при относительно нормальных показателях гликемии, рандомизированы методом случайных чисел на 2 группы. В основной группе ($n = 22$) в качестве лечения пациентам рекомендована комбинированная терапия: препарат из группы иНГЛТ2 эмпаглифлозин в дозе 25 мг/сут и метформин в дозе 2000 мг/сут. Группу контроля составили пациенты ($n = 24$) на монотерапии метформином в дозе 2000 мг/сут. Исходные показатели участников в обеих группах сопоставимы и представлены в табл. 1.

Через 6 мес в основной группе средний уровень глюкозы венозной плазмы натощак составил $6,04 \pm 0,78$ ммоль/л (снижение на $0,46$ ммоль/л; $p = 0,301$), уровень HbA1c — $5,89 \pm 0,56\%$ (снижение на $0,34\%$; $p = 0,628$). В группе контроля уровень глюкозы венозной плазмы натощак — $5,97 \pm 0,92$ ммоль/л ($p = 0,906$), уровень HbA1c — $6,08 \pm 0,67\%$ ($p = 0,109$). Таким образом, в обеих группах сохранялся удовлетворительный контроль гликемии независимо от интенсификации терапии, значимой разницы между группами не выявлено. Полученные нами результаты согласуются с данными исследования EMPA-REG OUTCOME, в котором

после 12 нед наблюдения снижение уровня HbA1c в среднем составило $0,3\text{--}0,5\%$ [3].

Наряду с не столь выраженным гликемическим эффектом в основной группе установлена положительная динамика антропометрических параметров и, что самое важное, маркеров метаболического здоровья. Статистически значимо ($p = 0,035$) снизилась МТ — с $94,8 \pm 11,8$ до $88,1 \pm 9,6$ кг (95% ДИ $0,045\text{--}1,20$; в среднем $6,5$ кг) по сравнению с группой контроля, в которой снижения МТ не достигнуто — $92,3 \pm 9,98$ и $92,1 \pm 11,6$ кг; $p = 0,379$ (95% ДИ $-0,24\text{--}0,63$). Механизм снижения МТ на фоне приема препаратов из группы иНГЛТ2 подробно описан в исследованиях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и др. [9, 10]. Снижение МТ главным образом связано с глюкозурией и осмотическим диурезом, следствием чего является потеря МЖТ со значительным уменьшением массы висцеральной жировой ткани [11–14].

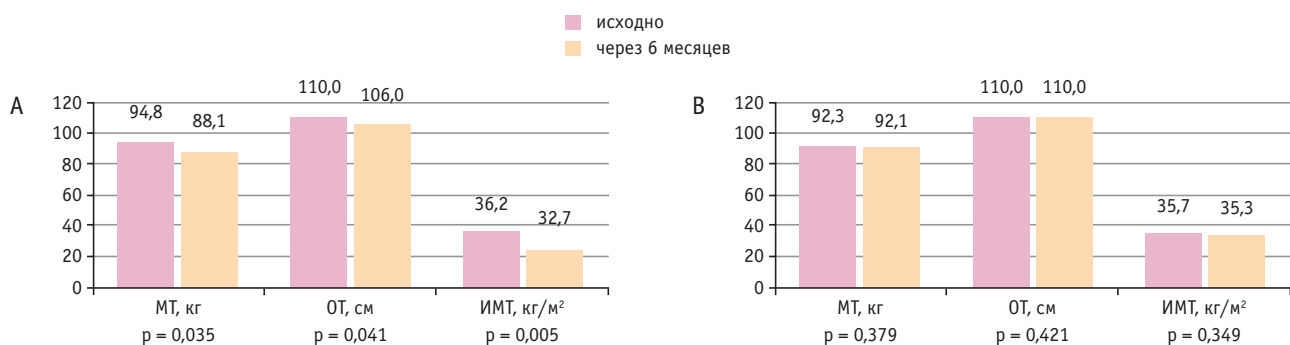
Результаты нашего исследования согласуются с данными клинических исследований (рис. 1). Так, в основной группе через 6 мес наблюдения на фоне снижения МТ установлено значимое уменьшение ОТ с $110,0 \pm 10,8$ до $106,00 \pm 9,13$ см; $p = 0,041$ (95% ДИ $0,03\text{--}1,69$). Показатель ОТ является общепризнанным диагностическим критерием наличия висцерального ожирения. Кроме того, в основной группе на фоне снижения МТ получено статистически значимое снижение ИМТ — с $36,2 \pm 2,1$ до $32,70 \pm 1,64$ кг/м²; $p = 0,005$ (95% ДИ $1,14\text{--}15,4$). В группе контроля не установлено достоверных изменений антропометрических показателей от исходных

Таблица 1 / Table 1

Исходные показатели пациентов, участвующих в исследовании
Baseline values of study subjects

Показатель	Группа контроля ($n = 24$)	Основная группа ($n = 22$)	p
Возраст, лет	$59,20 \pm 6,98$	$55,50 \pm 8,51$	0,155
Пол	М — 4 (16,7%) Ж — 20 (83,3%)	М — 6 (27,3%) Ж — 16 (72,7%)	
МТ, кг	$92,30 \pm 9,98$	$94,8 \pm 11,8$	0,444
ИМТ, кг/м ²	$35,70 \pm 4,02$	$36,2 \pm 2,1$	0,722
ОТ, см	$110,00 \pm 9,82$	$110,0 \pm 10,8$	0,858
Жировая ткань, кг	$40,40 \pm 7,42$	$38,60 \pm 6,62$	0,387
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$6,17 \pm 1,13$	$6,50 \pm 1,67$	0,422
HbA1c, %	$5,83 \pm 0,62$	$6,17 \pm 0,58$	0,088
Адипонектин, мкг/мл	$6,30 \pm 2,02$	$9,70 \pm 2,15$	0,424
Лептин, нг/мл	$33,10 \pm 6,73$	$32,30 \pm 6,86$	0,504
Индекс HOMA-IR	$2,91 \pm 1,56$	$3,31 \pm 1,31$	0,901

Рис. 1. Динамика антропометрических показателей в основной группе (А) и группе контроля (В)
Fig. 1. Changes in anthropometric measurements in the study group (A) and controls (B)



величин: ОТ до включения в исследование — $110 \pm 9,82$ см, через 6 мес результат оставался прежним — $110 \pm 10,3$ см; $p = 0,421$ (95% ДИ $-2,25-3,09$); ИМТ исходно — $35,7 \pm 4,02$, через 6 мес — $35,3 \pm 4,45$ кг/м²; $p = 0,349$ (95% ДИ $-0,23-0,64$).

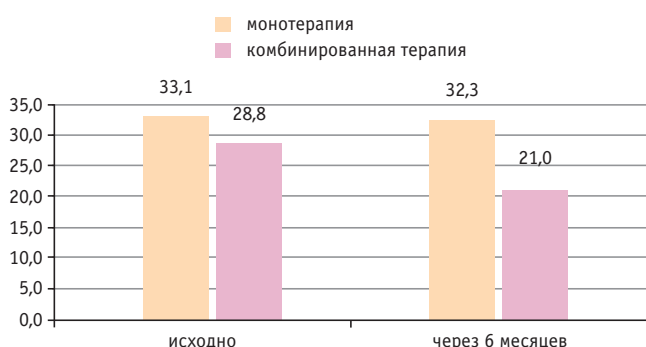
Снижение ИМТ связано со снижением МЖТ. При проведении биоимпедансометрии в основной группе установлено статистически значимое снижение МЖТ с $38,6 \pm 6,62$ до $36,4 \pm 6,8$ кг; $p = 0,01$ (95% ДИ $0,16-1,23$). На терапии метформином значимого снижения МЖТ не получено — исходно $40,4 \pm 7,42$ кг, через 6 мес — $39,2 \pm 8,32$ кг; $p = 0,266$ (95% ДИ $-0,75-2,70$).

Полученная положительная динамика антропометрических показателей в основной группе коррелирует со статистически значимым снижением одного из маркеров метаболического здоровья — лептина — в среднем с $28,8 \pm 11,0$ до $21,0 \pm 9,13$ нг/мл; $p = 0,035$ (95% ДИ $0,06-1,73$). В основной группе у 9 (52,9%) пациентов выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между снижением уровня МЖТ и уровнем лептина ($r = 0,68$; $p = 0,045$). В группе контроля исходно уровень лептина составил $33,1 \pm 6,73$, через 6 мес — $30,4 \pm 9,01$ нг/мл; $p = 0,389$ (95% ДИ $-0,28-0,71$) (рис. 2). При проведении корреляционного анализа значимой взаимосвязи между количеством МЖТ и уровнем лептина не установлено ($r = 0,331$; $p = 0,171$; $n = 18$).

У пациентов с СД2 и ожирением мы также изучили уровень адипонектина, который в настоящее время рассматривается как один из значимых маркеров метаболического здоровья. Этот адипокин циркулирует в крови в нескольких изоформах, наиболее биологически активной является высокомолекулярная изоформа, обладающая множеством положительных эффектов, в частности, антиапоптотическим, противовоспалительным, онкопротективным, антиатерогенным. Адипонектин способствует улучшению чувствительности к инсулину в тканях-мишенях, играет большую роль в регуляции энергетического обмена и т.д. [15–17]. С другой стороны, низкий уровень адипонектина может служить маркером метаболического нездоровья. По данным современной литературы, отмечено снижение уровня адипонектина в плазме крови у пациентов с СД2, ожирением, атеросклерозом [18, 19].

У пациентов основной группы базальный уровень адипонектина составил $9,70 \pm 2,15$ мкг/мл, а через 6 мес его концентрация значимо увеличилась до $13,0 \pm 3,18$ мкг/мл;

Рис. 2. Сравнительные результаты уровня лептина через 6 мес терапии в группах монотерапии метформином и комбинированной терапии метформином и эмпаглифлозином
Fig. 2. Comparison of leptin levels after 6 months of therapy in metformin monotherapy group and metformin plus empagliflozin group



$p = 0,002$ (95% ДИ $-9,81-(-1,33)$) по сравнению с группой контроля — $6,3 \pm 2,02$ мкг/мл и $8,73 \pm 2,5$ соответственно; $p = 0,132$ (95% ДИ $-2,8-4,02$) (рис. 3).

Особенно важно, что при проведении корреляционного анализа в основной группе установлена отрицательная взаимосвязь средней силы между уровнем адипонектина и антропометрическими показателями: МТ ($r = -0,6$; $p = 0,037$; $n = 10$), ОТ ($r = -0,56$; $p = 0,046$; $n = 10$), МЖТ ($r = -0,56$; $p = 0,048$; $n = 10$) (табл. 2). Полученные результаты отражают клинически значимое влияние эмпаглифлозина на показатели метаболического здоровья. Кроме того, по данным литературы известно, что снижение МТ и увеличение уровня адипонектина запускает механизмы регрессии метаболических нарушений, в том числе за счет улучшения чувствительности к инсулину [20].

Основой ассоциации ожирения и нарушений углеводного обмена является наличие у пациентов инсулинорезистентности (ИР). Гиперинсулинемия, неизбежно развивающаяся на фоне ИР, приводит к увеличению МТ, тем самым формируется порочный круг, что способствует развитию других патофизиологических состояний, например, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, атеросклероза и др. [15].

Расчет индекса HOMA-IR позволил нам установить его значимое снижение в основной группе более чем на единицу — с $3,3 \pm 1,31$ до $2,2 \pm 1,13$; $p = 0,011$ (95% ДИ $0,48-5,17$) (рис. 4). В то же время индекс HOMA-IR в группе контроля исходно составил $2,91 \pm 1,56$, через 6 мес — $3,08 \pm 1,89$;

Рис. 3. Сравнительные результаты уровня адипонектина через 6 мес терапии в группах монотерапии метформином и комбинированной терапии метформином и эмпаглифлозином
Fig. 3. Comparison of adiponectin levels after 6 months of therapy in metformin monotherapy group and metformin plus empagliflozin group

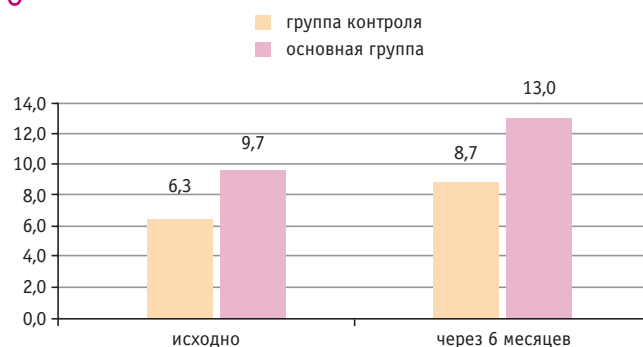
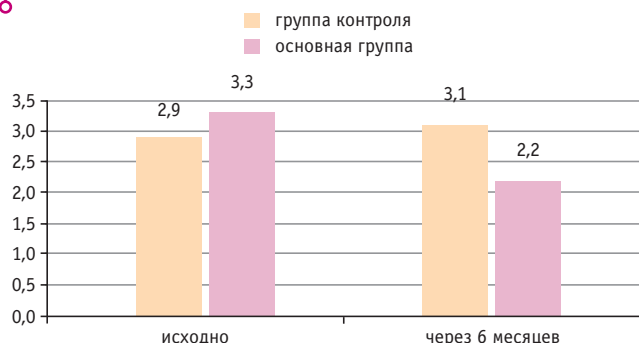


Таблица 2 / Table 2

Корреляционный анализ между уровнем адипонектина (мкг/мл), антропометрическими показателями и МЖТ в основной группе через 6 мес
Correlation between adiponectin levels ($\mu\text{g/mL}$), anthropometric measurements, and fat mass in the study group after 6 months

Показатель	r	p	n
МТ (кг) и адипонектин (мкг/мл)	-0,6	0,037	10
ОТ (см) и адипонектин (мкг/мл)	-0,56	0,046	10
МЖТ (кг) и адипонектин (мкг/мл)	-0,56	0,048	10

Рис. 4. Сравнительные результаты индекса HOMA-IR через 6 мес терапии в группах монотерапии метформином и комбинированной терапии метформином и эмпаглифлозином
Fig. 4. Comparison of HOMA-IR values after 6 months of therapy in metformin monotherapy group and metformin plus empagliflozin group



$p = 0,746$ (95% ДИ $-1,0-0,9$). Полученные нами результаты не согласуются с данными литературы, возможно, потому что для оценки динамики чувствительности к инсулину в этой группе требуется большее время наблюдения.

Определенный интерес представляют результаты, полученные в группе монотерапии метформином, свидетельст-

вующие об отсутствии статистически значимой динамики уровня лептина, адипонектина и индекса HOMA-IR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного нами исследования в обеих группах наблюдения у пациентов с СД2 в сочетании с ожирением независимо от интенсификации терапии сохранялся удовлетворительный контроль гликемии. Следует подчеркнуть, что в группе комбинированной терапии метформином и эмпаглифлозином по сравнению с группой монотерапии метформином наряду с не сильно выраженным гликемическим эффектом получена статистически значимая положительная динамика антропометрических показателей (снижение МТ, ИМТ, уменьшение ОТ), а также уменьшение МЖТ. Особенно важно, что у подавляющей части пациентов на терапии метформином и эмпаглифлозином на фоне улучшения антропометрических показателей установлена положительная динамика маркеров метаболического здоровья — увеличение уровня высокомолекулярного адипонектина, снижение уровня лептина и индекса HOMA-IR. Полученные результаты подтверждают клинически значимые негликемические эффекты эмпаглифлозина, что доказывает целесообразность более активного применения в клинической практике препаратов из группы иНГЛТ2 для коррекции метаболических нарушений у пациентов с СД2 и ожирением.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Мишарова А.П. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи. Кондратьева Л.В. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации. Короткова Т.Н. — обследование пациентов, анализ и интерпретация данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Misharova, A.P. — patient selection, examination, and treatment; thematic publications review; collection of clinical materials; data processing, analysis, and interpretation, statistical processing; text of the manuscript. Kondratyeva, L.V. — study design, thematic publications review, data processing, analysis and interpretation; text of the manuscript, review of critically important material, approval of the manuscript for publication. Korotkova, T.N. — patient examination; data analysis and interpretation.

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.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 14 от 27.10.2020).

The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves. The clinical study was approved by the Local ethics committee of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (protocol No. 14, October 27, 2020).

Об авторах / About the authors

Мишарова Алина Павловна / Misharova, A.P. — аспирант 3-го года кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; младший научный сотрудник лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. 101000, Россия, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 8980-3384. <https://orcid.org/0000-0001-5816-3476>. E-mail: gggalinamish@mail.ru

Кондратьева Лариса Васильевна / Kondratyeva, L.V. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2871-6064. <https://orcid.org/0000-0002-9960-524X>. E-mail: kondratiev88@mail.ru

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 проезд, д. 2/14. eLIBRARY.RU SPIN: 6502-3727. <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>. E-mail: tntisha@gmail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oldridge N.B., Stump T.E., Nothwehr F.K., Clark D.O. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54(9):928–934. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00350-x
- Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. М.; 2021. 174 с. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A. et al. Obesity: evaluation and management of patients. Moscow; 2021. (in Russian). 174 p.
- Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG outcome. Сахарный диабет. 2016;19(2):182–185. The interim experts' council resolution on the EMPA-REG OUTCOME trial issues. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):182–185. (in Russian). DOI: 10.14341/DM2004156-61
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al.; CANVAS Programme Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(7):644–657. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов. Сахарный диабет. 2021;24(5):479–486. Shestakova M.V., Ametov A.S., Anciferov M.B. et al. Canagliflozin: from glycemic control to improvement of cardiovascular and renal prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Resolution of Advisory Board. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(5):479–486. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12848>
- Шестакова М.В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и CANVAS. Сахарный диабет. 2019;22(6):592–601. Shestakova M.V. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME AND CANVAS. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(6):592–601. (in Russian). DOI: 10.14341/DM10289
- Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(4):347–357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
- Furtado R.H., Bonaca M.P., Raz I. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction. *Circulation.* 2019;139:2516–2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996
- Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Шарафетдинов А.С., Жигарева А.В. Роль и место ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в многофакторном управлении сахарным диабетом типа 2. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019;8(1):8–16. Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Sharafetdinov A.S., Zhigareva A.V. The role and place of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in multifactorial management of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2019;8(1):8–16. (in Russian). DOI: 10.24411/2304-9529-2019-11001
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(22):2117–2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
- Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):140–151. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70050-0
- Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Сахарный диабет. 2016;19(6):494–510. Saluhov V.V., Demidova T.Yu. Empagliflozin as a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):494–510. (in Russian). DOI: 10.14341/DM8216
- Ridderstråle M., Andersen K.R., Zeller C. et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):691–700. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2
- Котова М.Е., Максим О.В., Салухов В.В. и др. Влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера эмпаглифлозина на некоторые клинико-лабораторные показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Медлайн.Ру. 2018;19:636–662. Kotova M.E., Maksim O.V., Saluhov V.V. et al. Effect of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin on certain clinical-laboratory parameters of the cardiovascular system in patients with type 2 diabetes mellitus and high cardiovascular risk. *Medline.Ru.* 2018;19:636–662. (in Russian)
- Cheng X., Folco E.J., Shimizu K., Libby P. Adiponectin induces pro-inflammatory programs in human macrophages and CD4+ T cells. *J. Biol. Chem.* 2012;287(44):36896–36904. DOI: 10.1074/jbc.M112.409516
- Furuhashi M., Ura N., Moniwa N. et al. Possible impairment of transcardiac utilization of adiponectin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(9):2217–2221. DOI: 10.2337/diacare.27.9.2217
- Kovacova Z., Tencerova M., Roussel B. et al. The impact of obesity on secretion of adiponectin multimeric iso-forms differs in visceral and subcutaneous adipose tissue. *Int. J. Obes. (Lond).* 2012;36(10):1360–1365. DOI: 10.1038/ijo.2011.223
- AL-Hamodi Z., AL-Habori M., AL-Meer A., Saif-ALI R. Association of adipokines, Leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab. Syndr.* 2014;6(1):99. DOI: 10.1186/1758-5996-6-99
- Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. Ожирение и метаболизм. 2020;17(1):48–55. Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and metabolism.* 2020;17(1):48–55. (in Russian). DOI: 10.14341/omet9759
- Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. Проблемы эндокринологии. 2022;68(1):73–80. Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(1):73–80. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12805 

Поступила / Received: 15.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 19.06.2023

Коррекция метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с помощью ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

А.В. Жигарева¹ ✉, А.С. Аметов¹, Х.Х. Шарафетдинов¹⁻³, Е.Ю. Пашкова^{1, 4}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, г. Москва

³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: комплексная (клиническая, лабораторная, инструментальная) оценка клинической эффективности коррекции метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с помощью ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

Дизайн: рандомизированное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование продолжительностью 26 недель были включены 130 пациентов с висцеральным ожирением (средний возраст — 56,3 ± 2,1 года), не достигшие целевых параметров гликированного гемоглобина (HbA1c) на фоне монотерапии метформином в дозе 2000 мг/сут. Основная группа (68 человек) получала канаглифлозин 300 мг/сут в сочетании с метформином 2000 мг/сут; контрольная группа (62 человека) продолжала получать монотерапию метформином 2000 мг/сут. Исходно и через 6 месяцев проводилось лабораторно-инструментальное обследование всех пациентов, включавшее оценку углеводного обмена (уровней гликемии натощак (ГН), постприандиальной гликемии (ППГ), HbA1c); липидного профиля (уровней холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов); содержания адипоцитокинов — адипонектина (АДН), лептина (Л). Площадь висцерального жира (ПВЖ) оценивалась с помощью биоимпедансного анализатора и магнитно-резонансной томографии (МРТ) на уровне L4.

Результаты. Через 6 месяцев в обеих группах выявлена значимая положительная динамика уровней ГН, ППГ и HbA1c. В основной группе концентрация HbA1c снизилась на 2,7 ± 0,3% (p < 0,01), в контрольной — на 0,2 ± 0,1% (p < 0,01). Уровни ГН и ППГ в основной группе уменьшились на 4,5 ± 0,4 и 5,8 ± 0,5 ммоль/л (p < 0,01 в обоих случаях) соответственно, в контрольной — на 1,3 ± 0,2 и 1,7 ± 0,4 ммоль/л (p < 0,01 в обоих случаях). Содержание АДН в основной группе увеличилось на 102,8 ± 4,8 мкг/мл (p < 0,01), в контрольной — на 8,2 ± 2,1 мкг/мл (p < 0,01). Уровень Л в основной группе снизился на 10,3 ± 0,9 нг/мл (p < 0,01), в контрольной — на 4,1 ± 0,7 нг/мл (p < 0,01). В основной группе отмечалось уменьшение ПВЖ на 18,6 ± 2,3 см², по данным МРТ, в контрольной — на 4,7 ± 2,4 см² (p < 0,01 в обоих случаях). По данным биоимпедансного анализа, в основной группе ПВЖ снизилась на 26,7 ± 3,2 см², в контрольной — на 4,7 ± 2,5 см² (p < 0,01 в обоих случаях).

Заключение. Комбинированная терапия канаглифлозином и метформином позволяет достичь высокой клинической эффективности коррекции углеводного обмена в сочетании с уменьшением депо висцерального жира и нормализацией уровней ключевых маркеров метаболического здоровья.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, лептин, адипонектин, канаглифлозин.

Для цитирования: Жигарева А.В., Аметов А.С., Шарафетдинов Х.Х., Пашкова Е.Ю. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с помощью ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. Доктор.Ру. 2023;22(4):53–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-53-58

Correction of Metabolic Disorders in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using a Type 2 Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitor

A.V. Zhigareva¹ ✉, A.S. Ametov¹, H.H. Sharafetdinov¹⁻³, E.Yu. Pashkova^{1, 4}

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

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119991

⁴ Botkin Hospital; 5 2nd Botkinsky pr-d, Moscow, Russian Federation 125284

ABSTRACT

Aim: Comprehensive (clinical, laboratory, instrumental) assessment of the clinical efficacy of metabolic disorders correction in patients with type 2 diabetes mellitus using a type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitor.

Design: Randomized comparative study.

Materials and methods. A 26-week study included 130 patients with the presence of visceral obesity (56.3 ± 2.1 years) who did not reach the target parameters of glycated hemoglobin (HbA1c) on metformin monotherapy 2 g/day. The main group (68 people) received

✉ Жигарева Анна Викторовна / Zhigareva, A.V. — E-mail: kaskova_1990@mail.ru



canagliflozin 300 mg/day, in combination with metformin 2 g/day; the control group (62 people) continued to receive monotherapy with metformin 2 g/day. At baseline and in 6 months, all patients underwent laboratory and instrumental examination methods, which included an assessment of carbohydrate metabolism (fasting glycemia (FG), postprandial glycemia (PPG), HbA1c); lipid profile (cholesterol levels, high and low density lipoproteins, triglycerides); content of adipocytokines- adiponectin (ADN), leptin (L). Visceral fat area (AVF) was assessed using a bioimpedance analyzer and magnetic resonance imaging (MRI) at the L4 level.

Results. In 6 months, both groups showed significant positive dynamics of FG, PPG and HbA1c. In main group, HbA1c decreased by $2.7 \pm 0.3\%$ ($p < 0.01$), in control group by $0.2 \pm 0.1\%$ ($p < 0.01$). The FG and PPG levels in main group decreased by 4.5 ± 0.4 mmol/L ($p < 0.01$) and 5.8 ± 0.5 mmol/L ($p < 0.01$), respectively, in control group by 1.3 ± 0.2 mmol/L ($p < 0.01$) and 1.7 ± 0.4 mmol/L ($p < 0.01$). The level ADN in main group increased by 102.8 ± 4.8 mcg/ml ($p < 0.01$), in control group by 8.2 ± 2.1 mcg/ml ($p < 0.01$). L in main group decreased by 10.3 ± 0.9 ng/ml ($p < 0.01$), in control group by 4.1 ± 0.7 ng/ml ($p < 0.01$). In main group, there was a decrease in the VFA of by 18.6 ± 2.3 cm² ($p < 0.01$) according to MRI, in control group by 4.7 ± 2.4 cm² ($p < 0.01$). According to bioimpedance analysis, there was a decrease in the area of AVF by 26.7 ± 3.2 cm² ($p < 0.01$) in the main group, and by 4.7 ± 2.5 cm² ($p < 0.01$) in the control group.

Conclusion. Combination therapy with canagliflozin and metformin makes it possible to achieve high clinical efficacy of carbohydrate metabolism correction in combination with a decrease in visceral fat depot and normalization levels of the main markers of metabolic health.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, leptin, adiponectin, canagliflozin.

For citation: Zhigareva A.V., Ametov A.S., Sharafetdinov H.H., Pashkova E.Yu. Correction of metabolic disorders in patients with type 2 diabetes mellitus using a type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitor. Doctor.Ru. 2023;22(4):53–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-53-58

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия сахарного диабета (СД) и его осложнений представляет собой серьезную угрозу для здоровья людей во всем мире. По данным Федерального регистра сахарного диабета, общая численность пациентов, состоявших на диспансерном учете с СД в Российской Федерации, на 01.01.2023 г. составила 4 962 762 человека [1]. По данным Международной федерации диабета, в 2021 г. СД во всем мире выявлен у 537 млн человек, при этом число пациентов быстро растет с тревожными тенденциями увеличения частоты заболеваемости среди детей и молодых людей в возрасте до 40 лет [2].

Важно подчеркнуть, что распространенность ожирения и избыточной массы тела среди больных СД чрезвычайно высока и, по данным некоторых авторов, достигает 90% заболевших [3]. Более того, в исследованиях установлено, что избыточная масса тела и ожирение во многом предопределяют развитие СД, что связано с патологическими изменениями структуры и функции жировой ткани [4].

Одним из современных перспективных направлений лечения СД является применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГКТ-2), лекарственные препараты этой группы (в частности, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин) обеспечивают снижение уровня глюкозы в крови, повышение качества жизни и улучшение прогноза за счет множества плеiotропных эффектов [5, 6].

Очень важно отметить клиническую эффективность применения иНГКТ-2 у пациентов (особенно пожилого и старческого возрастов) с наличием коморбидности, в этом случае оптимальное решение проблемы — назначение препаратов, способных предотвращать прогрессирование и уменьшать выраженность клинических проявлений болезни, влияющих на продолжительность и качество жизни. Так, лечение пациентов с СД препаратами группы иНГКТ-2 обеспечивает выраженный терапевтический эффект при наличии у больных явлений хронической сердечной и/или почечной недостаточности [7, 8].

При анализе литературных источников найдены лишь одиночные исследования метаболических нарушений у пациентов с СД при лечении иНГКТ-2, при этом отсутствует комплексный подход к оценке клинической эффективности применения иНГКТ-2 с позиции взаимосвязи показателей углеводного и жирового обмена, антропометрических параметров, а также уровней адипокинов лептина (Л) и адипонектина (АДН) как параметров метаболического здоровья.

Цель исследования: комплексная (клиническая, лабораторная, инструментальная) оценка эффективности кор-

рекции метаболических нарушений у пациентов с СД 2 типа (СД2) с помощью иНГКТ-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 130 пациентов (70 мужчин, 60 женщин) в возрасте 40–70 лет (средний возраст — $56,3 \pm 2,1$ года). Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз СД2 в течение не менее 5 лет, проведение регулярной терапии метформином (2000 мг в сутки), нецелевые показатели гликемического контроля (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в диапазоне от 6,5 до 9,8%, в среднем — $8,9 \pm 0,8\%$), наличие ожирения по абдоминальному типу (окружность талии/окружность бедер > 1), индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м². До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие. Далее они были разделены на равнозначные по возрасту, полу, ИМТ, уровням Л и высокомолекулярного АДН в крови группы:

- основная группа — 68 пациентов, которым к базовой терапии метформином 2000 мг в сутки добавлен иНГКТ-2 канаглифлозин 300 мг в сутки;
- контрольная группа — 62 пациента, которые продолжали получать только базовую терапию метформином 2000 мг в сутки.

Помимо медикаментозного лечения, с пациентами регулярно проводились занятия по правилам питания при СД2, выдавались письменные рекомендации по коррекции рациона.

Исследование осуществлялось с 2017 г. по 2020 г. в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», которая является клинической базой кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (заведующий кафедрой — д. м. н., профессор А.С. Аметов). Протокол исследования одобрен экспертной комиссией терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам медицинской этики (протокол № 4 от 13.04.2017).

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, осмотр, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, массы тела, роста, ИМТ, окружности талии.

Лабораторная диагностика основывалась на оценке следующих биохимических показателей: уровней HbA1c, гликемии натощак (ГН), постприандиальной гликемии (ППГ) (на анализа-

торе DS5 VARIANT II TURBO, Bio-Rad Laboratories, США), холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов (на аппарате ADVIA 2400, США) с использованием оригинальных коммерческих наборов производства Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (США); АДН (иммуноферментным методом на анализаторе Adiponectin ELISA, Mediagnost, Германия); Л с использованием наборов DRG для иммуноферментного анализа Multiskan Labsystems, Финляндия.

Композиционный состав тела с оценкой количества висцерального жира определяли инструментальными методами — с помощью биоимпедансного анализатора (на аппарате InBody 720, Biospace, Южная Корея) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) на уровне L4. Комплексное обследование по перечисленным методикам выполнялось до и через 6 месяцев после лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальное распределение подтверждали при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Рассчитывали среднее значение показателей и его ошибку ($M \pm m$). Для оценки значимости различий использовали параметрический критерий — двусторонний критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 или 0,01.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика базовых показателей углеводного обмена у пациентов представлена на рисунках 1 и 2.

Представленные результаты свидетельствуют о более выраженных, статистически значимых ($p < 0,01$) различиях

Рис. 1. Динамика уровней гликемии натощак и постпрандиальной гликемии у обследованных пациентов, $p < 0,01$ в обоих случаях
Fig. 1. Changes in fasting and postprandial glucose levels in examined patients, $p < 0.01$ in both cases

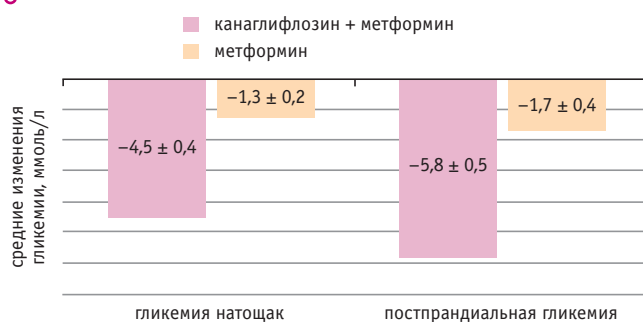
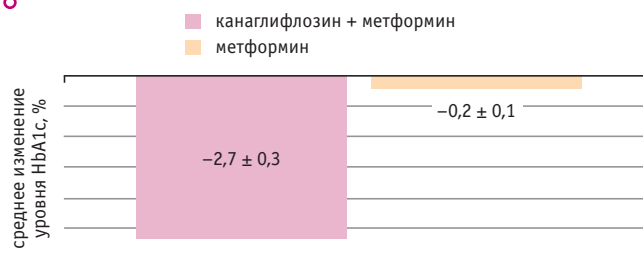


Рис. 2. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) у обследованных пациентов, $p < 0,01$ в обоих случаях
Fig. 2. Changes in HbA1c levels in examined patients, $p < 0.01$ in both cases



в снижении после лечения базовых показателей углеводного обмена в основной группе, чем в контрольной.

Сравнение липидного профиля не выявило статистически значимых различий по показателям холестерина, липопротеинов высокой, низкой плотности и триглицеридов между группами.

В реальной клинической практике для оценки жирового обмена широко используются стандартные антропометрические показатели. Однако они не позволяют достоверно определить количество висцерального жира, который имеет ключевое значение в развитии метаболических нарушений. Точная визуализация жировой ткани с измерением количества подкожного и висцерального жира дает возможность прогнозировать и оценить риск развития метаболических осложнений.

Висцеральное ожирение ассоциируется со всеми компонентами метаболического синдрома, а также является патогенетической основой хронического вялотекущего воспаления, которое, в свою очередь, прочно связано с риском появления сердечно-сосудистых заболеваний [9]. В связи с этим актуальной становится комплексная оценка жировой ткани с обязательным исследованием площади висцерального жира (ПВЖ).

Динамика клинических и инструментальных показателей жировой ткани у пациентов обеих групп представлена на рисунках 3 (A, B, C) и 4.

Через 6 мес терапии в обеих группах наблюдалось значимое снижение всех антропометрических показателей. Однако более выраженная динамика отмечалась в основной группе.

С помощью МРТ и биоимпедансного исследования области висцерального жира зафиксировано позитивное

Рис. 3. Динамика антропометрических показателей у обследованных пациентов ($p < 0,01$ во всех случаях): А — индекса массы тела; В — массы тела; С — окружности талии
Fig. 3. Changes in anthropometric measurements of examined patients ($p < 0.01$ in all cases): A — body mass index; B — body mass; C — waist circumference

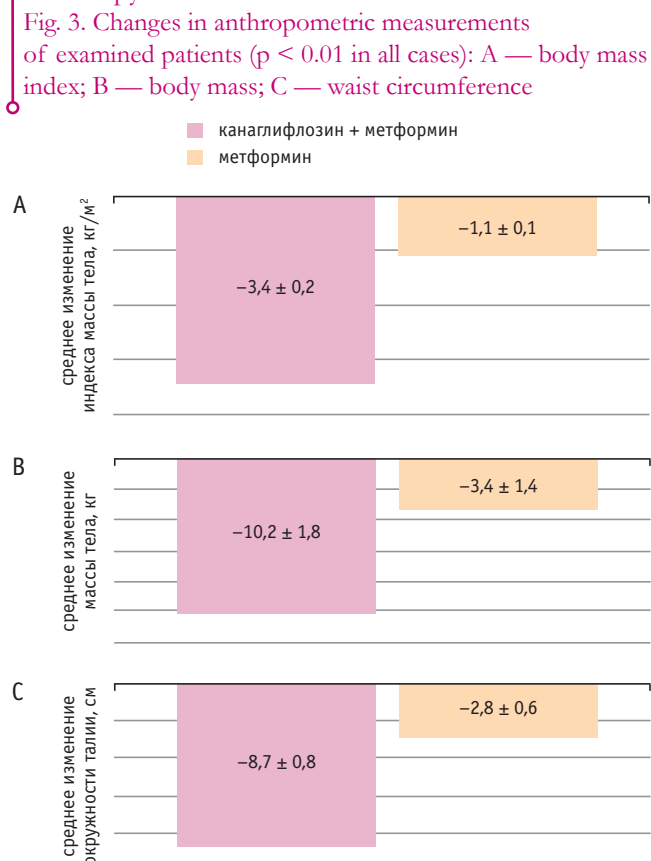
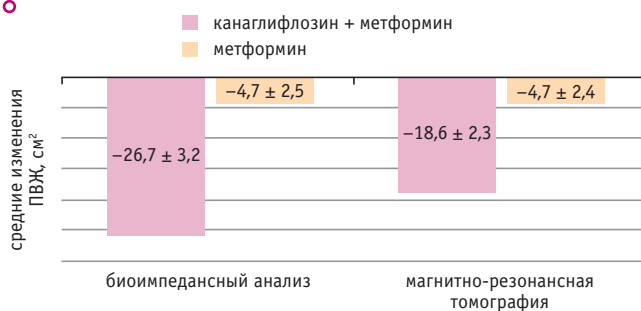


Рис. 4. Динамика площади висцерального жира (ПВЖ) у обследованных пациентов, $p < 0,01$ в обоих случаях
Fig. 4. Changes in visceral fat area (VFA) in examined patients, $p < 0.01$ in both cases



перераспределение жира за счет уменьшения ПВЖ, более сильные изменения были в основной группе.

Известно, что висцеральная жировая ткань является не только местом хранения и накопления энергии, но и представляет собой сложный гормонально активный орган, который синтезирует гормоноподобные вещества — адипокины. Важнейший адипокин — высокомолекулярный АДН. В многочисленных исследованиях продемонстрировано антиатерогенное и глюкозостабилизирующее действие АДН. Так, подавляя глюконеогенез в печени, он снижает эндогенную выработку глюкозы печенью и активирует окислительность жирных кислот. Помимо этого, АДН улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину, тем самым влияя на основные патогенетические звенья СД2, в то время как гипoadипонектинемия становится независимым фактором риска развития СД2 [10–12].

Не менее важным с практической точки зрения адипокином является Л, который служит ключевым регулятором пищевого поведения. При наличии висцерального ожирения возникает компенсаторное снижение чувствительности гипоталамуса к центральному действию Л, что приводит к гиперлептинемии, лептинорезистентности и, как следствие, к развитию СД2 [13].

Динамика уровней АДН и Л у пациентов представлена на рисунках 5 и 6.

На фоне комбинированной терапии в основной группе более выражено понизился уровень Л и увеличилось содержание АДН, чем в контрольной, хотя в обеих группах динамика была статистически значимой ($p < 0,01$ во всех случаях).

Рис. 5. Динамика уровня адипонектина у обследованных пациентов, $p < 0,01$ в обоих случаях
Fig. 5. Changes in adiponectin levels in examined patients, $p < 0.01$ in both cases

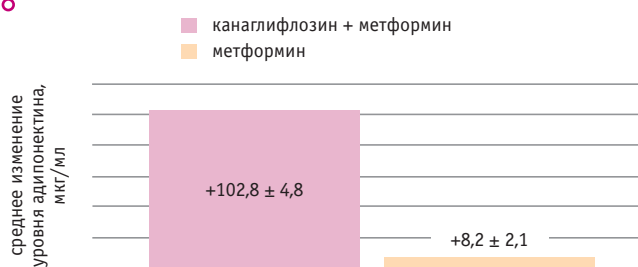
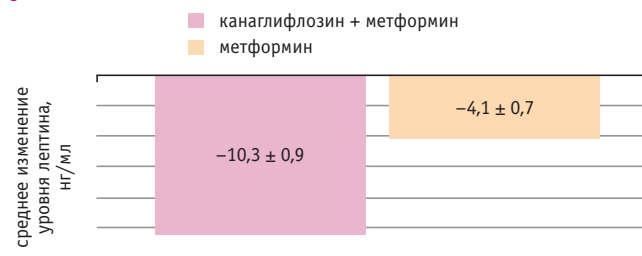


Рис. 6. Динамика уровня лептина у обследованных пациентов, $p < 0,01$ в обоих случаях
Fig. 6. Changes in leptin levels in examined patients, $p < 0.01$ in both cases



ОБСУЖДЕНИЕ

При обсуждении представленных результатов следует выделить три, по нашему мнению, принципиальных положения. Первое связано с выявленной высокой клинической эффективностью коррекции углеводного обмена препаратом ИНГКТ-2, что в целом согласуется с накопленным опытом практического применения данных лекарственных средств у пациентов с СД2 [14–16]. Терапевтическая глюкозурия на фоне приема ИНГКТ-2 является основой уменьшения содержания HbA1c. В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано, что назначение препаратов группы ИНГКТ-2 обеспечивает его снижение в среднем на 0,4–0,8% [17].

В нашей работе получено более выраженное уменьшение уровня HbA1c (на 2,7%), при этом важно отметить, что доля пациентов, достигших целевого значения HbA1c, составила 64,4% при добавлении к стандартной терапии (метформину 2000 мг в сутки) ИНГКТ-2 (канаглифлозина 300 мг в сутки), вероятно, благодаря комплексному воздействию, которое, помимо лекарственной терапии, включало рекомендации по низкокалорийному питанию и активному мониторингу пищевых дневников пациентов обеих групп.

Второе положение связано с положительной динамикой клинических и инструментальных показателей ПВЖ. Следует подчеркнуть, что, согласно современным представлениям, жировая ткань считается одним из мощных регуляторов метаболического гомеостаза за счет выработки значительного количества гормонов. Функциональный плейотропизм жировой ткани зависит от способности синтезировать и высвобождать большое количество гормонов, цитокинов, белков внеклеточного матрикса, а также ростовых и вазоактивных факторов, которые влияют на различные физиологические и патофизиологические процессы.

Механизмы, лежащие в основе дисфункции жировой ткани при СД, включают гипертрофию и гиперплазию адипоцитов, выработку провоспалительных цитокинов, нарушение ремоделирования внеклеточного матрикса и фиброз вместе с измененной секрецией адипокинов [18]. В нашей работе наблюдалось выраженное снижение массы тела в группе канаглифлозина и метформина — на 10,2 кг за 6 мес наблюдения. Эти изменения значительно отличаются от результатов, полученных другими исследователями. Так, по данным метаанализа 55 рандомизированных контролируемых исследований, на фоне приема ИНГКТ-2 выявлено уменьшение массы тела в среднем на 0,9–2,5 кг, в отличие от группы плацебо [19]. Вероятно, такая выраженная динамика связана с исходным наличием ожирения у пациентов основной группы, а также с синергичным влиянием ИНГКТ-2 и изменения

образа жизни на фоне гипокалорийного питания, контроля пищевых дневников и активного мониторинга пациентов.

Анализируя полученные результаты, мы задавались вопросом о причинах более существенного снижения уровня HbA1c и массы тела в нашем исследовании. Скорее всего, это связано с персонифицированным наблюдением за нашим больными и возможностью регулярно обсуждать с врачом вопросы по режиму питания. Наши данные свидетельствуют о дополнительных возможностях улучшения важнейших метаболических параметров при таком подходе.

С целью оценки динамики площади жировой ткани, наряду с традиционными антропометрическими измерениями, применялся объективный метод оценки — биоимпедансный анализ в сочетании с МРТ, что соответствует инновационным диагностическим тенденциям [20, 21]. Снижение массы тела происходило за счет уменьшения ПВЖ, что является актуальным ввиду представлений об ассоциации увеличения ПВЖ и риска сердечно-сосудистых заболеваний. Значимое снижение ПВЖ у участников основной группы (в среднем на 22,3% по сравнению с показателем контрольной группы) указывает на высокую клиническую эффективность ИНГКТ-2.

Третье положение связано с понятием метаболического здоровья у пациентов с СД. Необходимо отметить, что жировая ткань синтезирует гормоноподобные вещества, ключевое из них — АДН, характеризующийся антиатерогенным, антидиабетическим и противовоспалительным эффектом. АДН также способствует улучшению чувствительности периферических тканей к инсулину, тем самым влияет на патогенетические звенья СД [22]. В связи с этим АДН может быть дополнительной терапевтической мишенью при СД. Противоположное АДН действие оказывает Л. Пациенты с висцеральным ожирением имеют высокий уровень Л и лептинорезистентность, которая прочно ассоциирована с инсулинорезистентностью и, как следствие, с нарушением метаболизма жира [23]. В нашем исследовании отмечены значимые повышение уровня высокомолекулярного

АДН (на 102,8 мкг/мл) и снижение концентрации лептина (на 10,3 нг/мл). Подобные результаты получены и в аналогичных исследованиях.

Так, в 2019 г. в метаанализе 10 исследований, оценивающих влияние ИНГКТ2 на уровни Л и АДН у пациентов с СД2, выявлено, что по сравнению с плацебо отмечалось более выраженное снижение концентрации Л у пациентов группы лечения (стандартизированная средняя разница составила $-0,29$, 95% доверительный интервал (ДИ): $-0,56$; $-0,03$) и повышение уровня АДН (стандартизированная средняя разница — $0,30$, 95% ДИ: $0,22$; $0,38$). Авторы сделали вывод, что терапия ИНГКТ2 сопровождалась благоприятными с точки зрения метаболического гомеостаза изменениями содержания АДН и Л [24].

В исследовании W.T. Garvey и соавт. сравнивалось воздействие канаглифлозина 300 мг и глимепирида на динамику уровней ряда адипокинов, включая АДН и Л. Показано, что к 52-й неделе терапии у пациентов группы канаглифлозина уровень Л уменьшился на 25%, а концентрация АДН выросла на 17% по сравнению с таковыми в группе глимепирида. Соотношение Л/АДН снизилось в группе канаглифлозина и повысилось в группе глимепирида [25].

Наши данные демонстрируют более значимую динамику уровней биомаркеров, что обусловлено в первую очередь значительно большим снижением массы тела ($-10,2$ кг в нашем исследовании по сравнению с $-4,1$ кг в исследовании W.T. Garvey и соавт.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящей работе данные достаточно убедительно свидетельствуют о том, что комбинированная терапия метформином и ИНГЛТ-2 способствует комплексной коррекции метаболических нарушений. Показано, что уменьшение депо висцерального жира сопровождается восстановлением адипокинового статуса и значимым улучшением показателей гликемического контроля.

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. — разработка концепции, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Жигарева А.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Шарафетдинов Х.Х., Пашкова Е.Ю. — отбор, обследование и лечение пациентов.

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. — concept development, text editing, manuscript approval for publication; Zhigareva, A.V. — study design development, selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, clinical material collection, processing, analysis and interpretation, statistical data processing, manuscript text writing; Sharafetdinov, H.H., Pashkova, E.Yu. — patients selection, examination and treatment.

Конфликт интересов / Disclosure

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Мерк», однако это не оказало влияния на мнение авторов. The article has been funded by the financial support from Merck LLC; however, it has not influenced the authors' own opinions.

Этическое утверждение / Ethics approval

Протокол исследования одобрен экспертной комиссией терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам медицинской этики (протокол № 4 от 13.04.2017). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

The study protocol was approved by the Expert Commission of the Department of Therapy at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 4 of 13.04.2017). The study was conducted with the informed consent of the patients.

Об авторах / About the authors

Жигарева Анна Викторовна / Zhigareva, A.V. — аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: kaskova_1990@mail.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. 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

Шарафетдинов Хайдер Хамзорович / Sharafetdinov, H.N. — д. м. н., заведующий отделением болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; профессор кафедры диетологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 109240, Россия, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14. <https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>. E-mail: shrafandr@mail.ru

Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–23. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Diabetes Mellitus. 2023;26(2):104–23. (in Russian). DOI: 10.14341/DM13035
- Ahmad E., Lim S., Lamptey R., Webb D.R. et al. Type 2 diabetes. Lancet. 2022;400(10365):1803–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01655-5
- Леонова Н.В., Чумакова Г.А., Цирикова А.В. Сопоставление кардиометаболических рисков, ассоциированных с ожирением, у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2017;4:47–53. Leonova N.V., Chumakova G.A., Tzirikova A.V. Comparison of obesity related cardiometabolic risks in diabetes type 1 and 2. Russian Journal of Cardiology. 2017;4:47–53. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-47-53
- Feng Y., Zhao Y., Liu J., Huang Z. et al. Consumption of dairy products and the risk of overweight or obesity, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis and systematic review of cohort studies. Adv. Nutr. 2022;13(6):2165–79. DOI: 10.1093/advances/nmac096
- Xu B., Li S., Kang B., Zhou J. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. Cardiovasc. Diabetol. 2022;21(1):83. DOI: 10.1186/s12933-022-01512-w
- Bhosle D., Indurkar S., Quadri U., Chandekar B. A comparative study of efficacy and safety of different sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors in the management of patients with type II diabetes mellitus. J. Assoc. Physicians India. 2022;70(6):11–12. DOI: 10.5005/japi-11001-0001
- Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами. Российский кардиологический журнал. 2021;26(25):4534. Perepech N.B., Mikhailova I.E. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(25):4534. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4534
- Kenny H.C., Abel E.D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. Circ. Res. 2019;124(1): 121–41. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371
- Бондаренко В.М., Марчук В.П., Пиманов С.И., Михайлова Н.А. и др. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013;1:31–8. Bondarenko V.M., Marchuk V.P., Pimanov S.I., Mikhaylova N.A. et al. Correlation of the content of visceral adipose tissue according to computed tomography data with anthropometric parameters and ultrasound results. Bulletin of Vitebsk State Medical University. 2013;1:31–8. (in Russian)
- Kishida K., Funahashi T., Shimomura I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: role of adiponectin. Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. 2012;12(2):118–31. DOI: 10.2174/187153012800493468
- Choi H.M., Doss H.M., Kim K.S. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. Int. J. Mol. Sci. 2020;21(4):1219. DOI: 10.3390/ijms21041219
- Yanai H., Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. Int. J. Mol. Sci. 2019;20(5):1190. DOI: 10.3390/ijms20051190
- Kumar R., Mal K., Razaq M., Magsi M. et al. Association of leptin with obesity and insulin resistance. Cureus. 2020;12(12): e12178. DOI: 10.7759/cureus.12178
- Шевченко Е.А., Потемина Т.Е., Успенский А.Н. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа. Вестник медицинского института «Реавиз». Реабилитация, врач и здоровье. 2022;1:29–37. Shevchenko E.A., Potemina T.E., Uspensky A.N. Role of adiponectin and leptin in the development of metabolic syndrome and related obesity and type II diabetes mellitus. Bulletin of the Medical Institute "Reaviz" (Rehabilitation, Doctor and Health). 2022;1:29–37. (in Russian). DOI: 10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3
- Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можая И.В., Маргиева О.И. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения. Современные проблемы науки и образования. 2020;6:201. Dzugkoeva S.G., Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I.V., Margieva O.I. Adipokines, obesity and metabolic disorders. Modern Problems of Science and Education. 2020;6:201. (in Russian). DOI: 10.17513/spno.30321
- Henning R.J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Future Cardiol. 2018;14(6):491–509. DOI: 10.2217/fca-2018-0045
- Taylor S.I., Yazdi Z.S., Beitelshes A.L. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. J. Clin. Invest. 2021;131(2):e142243. DOI: 10.1172/JCI142243
- Perry R.J., Shulman G.I. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. J. Biol. Chem. 2020;295(42):14379–90. DOI: 10.1074/jbc.REV120.008387
- Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019;8(3):61–74. Salukhov V.V., Kotova M.E. Main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the mechanisms that determine them. Endocrinology: News, Opinions, Training. 2019;8(3):61–74. (in Russian). DOI: 10.24411/2304-9529-2019-13007
- Unamuno X., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A., Becerril S. et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. Eur. J. Clin. Invest. 2018;48(9):e12997. DOI: 10.1111/eci.12997
- Салухов В.В., Ильинская Т.А., Минаков А.А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022;11(1):39–52. Salukhov V.V., Ilyinskaya T.A., Minakov A.A. Influence of modern antidiabetic therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinology: News, Opinions, Training. 2022;11(1):39–52. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52
- Fang H., Berg E., Cheng X., Shen W. How to best assess abdominal obesity. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2018;21(5):360–5. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000485
- Vilalta A., Gutiérrez J.A., Chaves S., Hernández M. et al. Adipose tissue measurement in clinical research for obesity, type 2 diabetes and NAFLD/NASH. Endocrinol. Diabetes Metab. 2022;5(3):e00335. DOI: 10.1002/edm.2.335
- Wu P., Wen W., Li J., Xu J. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of SGLT2 inhibitor on blood leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes. Horm. Metab. Res. 2019;51(8):487–94. DOI: 10.1055/a-0958-2441
- Garvey W.T., Van Gaal L., Leiter L.A., Vijapurkar U. et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. Metabolism. 2018;85:32–7. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.02.002

Поступила / Received: 28.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 23.06.2023

Сахарный диабет в исходе хронического панкреатита: особенности течения и терапии

А.С. Аметов¹, Е.Ю. Пашкова^{1, 2} ✉, К.А. Амикишиева^{1, 2}, В.Р. Гаджиев¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

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

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: продемонстрировать клинический пример пациентки с сахарным диабетом в исходе хронического панкреатита, которой требуется не только компенсация углеводного обмена, но и коррекция внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Основные положения. На фоне адекватной гипогликемической терапии (метформин в ночное время, ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, базальный инсулин гларгин) и ферментозаместительной терапии панкреатином в минимикросферах в дозе 50 000 ЕД на основной прием пищи и до 25 000 ЕД на перекусы пациентка отметила существенное улучшение самочувствия. При оценке гликемического профиля путем непрерывного мониторингирования уровня глюкозы зафиксирована стабилизация показателей гликемии в пределах целевого диапазона. По результатам лабораторных исследований, у больной нормализовался не только углеводный обмен, но и исходно сниженное содержание общего белка, витаминов и минералов.

Заключение. У пациентов с диабетом в исходе хронического панкреатита оправдано применение препаратов, используемых для лечения больных сахарным диабетом 2 типа. При этом часто требуется интенсификация терапии с добавлением препаратов инсулина. Для таких пациентов восполнение экзокринной недостаточности поджелудочной железы столь же важно для коррекции метаболических нарушений, как и сахароснижающая терапия.

Ключевые слова: панкреатогенный сахарный диабет, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

Для цитирования: Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Амикишиева К.А., Гаджиев В.Р. Сахарный диабет в исходе хронического панкреатита: особенности течения и терапии. Доктор.Ру. 2023;22(4):59–63. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-59-63

Diabetes Mellitus Secondary to Chronic Pancreatitis: Aspects of Clinical Course and Management

A.S. Ametov¹, E.Yu. Pashkova^{1, 2} ✉, K.A. Amikishieva^{1, 2}, V.R. Gadzhiev¹

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

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

ABSTRACT

Aim: To demonstrate a clinical case of a patient with diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis, who needs not only compensation for carbohydrate metabolism, but also correction of exocrine pancreatic insufficiency.

Key points. The patient noted a significant improvement in well-being against the background of adequate hypoglycemic therapy (night-time metformin, sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, basal insulin glargine) and enzyme-replacement therapy with pancreatin minimicrospheres at a dose of 50,000 IU on main meals and up to 25,000 ED at snacks. When evaluating the glycemic profile of continuous glucose monitoring showed stabilization of blood glucose at the target range. According to the results of laboratory tests, the patient showed not only normalization of carbohydrate metabolism, but also an initially reduced level of total protein, vitamins and minerals.

Conclusion. Administration of drugs used to treat patients with type 2 diabetes mellitus for the management of patients with diabetes secondary to chronic pancreatitis is justified. At the same time, the addition of insulin is often necessary. For this group of patients, the enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency is as important for the correction of metabolic disorders as the usual hypoglycemic therapy.

Keywords: pancreatogenic diabetes mellitus, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency.

For citation: Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Amikishieva K.A., Gadzhiev V.R. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis: aspects of clinical course and management. Doctor.Ru. 2023;22(4):59–63. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-59-63

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, обусловленной нарушением секреции инсулина, действия инсулина или сочетания обоих этих факторов.

Среди больных сахарным диабетом подавляющее большинство составляют пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Для сахарного диабета 1 типа (СД1) характерна деструкция β-клеток в результате аутоиммунного поражения поджелудочной железы с развитием абсолютной

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

инсулиновой недостаточности, при этом функции других островковых клеток (альфа, дельта, эпсилон и PP) сохраняются. В основе развития сахарного диабета 2 типа (СД2) лежат инсулинорезистентность и/или нарушение секреции инсулина.

Помимо них, существуют и другие формы сахарного диабета, среди которых особое место занимает сахарный диабет, вызванный первичным повреждением экзокринной части поджелудочной железы, или диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы. К этому виду относятся сахарный диабет в исходе гемохроматоза, муковисцидоза, опухолей или оперативных вмешательств на поджелудочной железе, однако наиболее частой причиной является панкреатит, как острый, так и хронический [1, 2].

Сахарный диабет — достаточно частое осложнение хронического панкреатита. По разным данным, его частота достигает 80% и однозначно увеличивается по мере прогрессирования основного заболевания [1, 3–6]. На сегодняшний день отсутствуют четкие диагностические критерии этого особого типа диабета. Указанное обстоятельство приводит к тому, что пациентам ошибочно выставляется диагноз СД1 или СД2, и в результате назначаемое им лечение не всегда адекватно и безопасно [7, 8].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Д. 63 лет госпитализирована в эндокринологическое отделение ГКБ им С.П. Боткина ДЗМ в связи с декомпенсацией углеводного обмена в апреле 2022 года. Наследственность пациентки не отягощена сахарным диабетом. Рост — 165 см, масса тела — 64 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 23,5 кг/м².

Из анамнеза известно, что сахарный диабет у нее выявлен около 10 лет назад и был расценен как СД2. В дебюте заболевания инициирована пероральная сахароснижающая терапия, которая длительное время состояла из метформина и вилдаглиптина. Два года назад в связи с высокими показателями гликемии натощак и постпрандиальной гликемией терапию модифицировали: назначили метформин пролонгированного действия в дозе 750 мг утром и вечером.

С учетом необходимости кардио- и нефропротекции добавлен препарат группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) канаглифлозин в дозе 100 мг утром. Кроме того, ингибитор дипептидилпептидазы 4 заменен на агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) дулаглутид в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю в связи с наличием у него кардио- и нефропротективного действия, а также более выраженного сахароснижающего эффекта.

У пациентки длительный стаж хронического панкреатита, обусловленного злоупотреблением алкоголем. В ходе проведенной около 5 лет назад магнитно-резонансной холангио-панкреатографии найдены конкременты в поджелудочной железе. Пациентка жаловалась на появление периодических болей в животе на фоне приема большого количества жирной пищи. Алкоголь в последние два года не употребляла, поскольку каждый прием провоцировал возникновение интенсивной опоясывающей боли в животе.

С целью возмещения ферментной недостаточности поджелудочной железы она принимала препараты панкреатина по 25 000 ЕД с каждым приемом пищи, тем не менее сохранялись жидкий стул до 4 раз в день, плохая переносимость обильной жирной или белковой пищи, чувство вздутия живота и метеоризм. Отмечалась также прогрессирующая потеря массы тела с отчетливым уменьшением мышечной массы.

По результатам обследований, выявлены дистальная диабетическая полинейропатия сенсорной формы симметричного типа и диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек С2А2. Данные о наличии диабетической ретинопатии и атеросклеротического поражения сосудов не получены. Лабораторные показатели пациентки представлены в *таблице 1*.

По данным гликемического профиля, наблюдались рост показателей гликемии в ночные часы и высокие значения постпрандиальной гликемии с недостаточным последующим снижением. С учетом характера декомпенсации углеводного обмена и низкой собственной секреции инсулина и уменьшения массы тела сахароснижающая терапия была модифицирована следующим образом: прием метформина перенесен на ночное время, оставлено лечение иНГЛТ-2 и арГПП-1, назначен базальный инсулин гларгин, доза которого при титрации доведена до 16 ЕД.

На фоне такого лечения зафиксирована стабилизация показателей гликемии на уровне индивидуальных целевых значений, ликвидированы гипергликемия натощак и эпизоды постпрандиальной гипергликемии (*табл. 2*). На амбулаторном этапе сохранялась стойкая компенсация углеводного обмена: уровень гликированного гемоглобина через 3 месяца — 7,1%, через 6 месяцев — 7,0%, через год — 6,6%.

В анализе кала имелись остатки непереваренной пищи, умеренное количество мышечных волокон и жира. Кроме того, данные лабораторных исследований свидетельствовали о витаминно-минерально-белковой недостаточности, обусловленной недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, что подтверждалось снижением уровня панкреатической эластазы. На основании этих данных доза препарата ферментозаместительной терапии (ФЗТ)

Таблица 1 / Table 1

Результаты лабораторных исследований
пациентки Д., апрель 2022 года
Laboratory test results of Patient D., April 2022

Показатель	Значение у пациентки	Норма
Гликированный гемоглобин, %	8,7	< 6,0
С-пептид, нг/мл	0,46	1,1–4,4
Общий белок, г/л	59	66,0–83,0
Альбумин, г/л	33	33,0–55,0
Креатинин, мкмоль/л	83,3	58,0–96,0
Скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	64,4	60,0–120,0
Суточная экскреция альбумина с мочой, мг	120	< 30,0
Магний, ммоль/л	0,67	0,77–1,06
Кальций, ммоль/л	2,33	2,20–2,65
Витамин D, нг/мл	24	30,0–60,0
Витамин B ₁₂ , пг/мл	146	25,0–165,0
Раковый эмбриональный антиген, нг/мл	7,4	0,2–5,0
Панкреатическая эластаза в кале, мкг/г	166	> 200,0

Показатели гликемического профиля до и после коррекции сахароснижающей терапии
Glycaemic profile before and after antihyperglycemic therapy correction

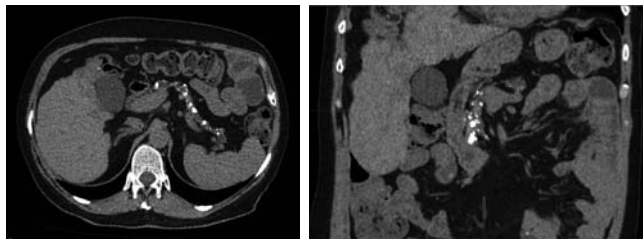
Время определения	Натощак	Через 2 часа после завтрака	Перед обедом	Через 2 часа после обеда	Перед ужином	Через 2 часа после ужина	На ночь	В 3:00	В 6:00
До госпитализации	9,2	11,2	8,4	10,6	7,7	9,8	7,9	8,4	8,8
На момент выписки	6,6	8,2	6,7	7,9	5,9	7,2	6,4	6,2	6,6

увеличена до 50 000 ЕД на основной прием пищи и до 25 000 ЕД на перекусы. В качестве препарата выбран панкреатин в минимикросферах. Назначен также холекальциферол по 50 000 МЕ 1 раз в неделю с последующей коррекцией дозы на амбулаторном этапе.

В связи с прогрессирующим снижением массы тела и повышенным риском злокачественных новообразований поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом и сахарным диабетом у больной Д. оценены онкомаркеры. Выявлено незначительное повышение уровня ракового эмбрионального антигена (РЭА) — до 7,4 нг/мл.

Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки Д. Картина калькулезного панкреатита. Здесь и далее иллюстрации авторов

Fig. 1. Abdominal CT scans of patient D. Signs of calcification of pancreas. Illustrations by authors



По результатам компьютерной томографии с контрастным усилением, отмечены атрофия паренхимы поджелудочной железы, неоднородность ее структуры за счет множества кальцинатов. Вирсунгов проток расширен до 8 мм, в его просвете в области головки и перешейка найдены конкременты размерами до 6 мм. Признаков новообразований не было (рис. 1).

Ввиду отсутствия данных о наличии образования в поджелудочной железе, а также значимой протоковой гипертензии хирург рекомендовал динамическое наблюдение. Через 6 месяцев при контрольном исследовании уровень РЭА — 4,8 нг/мл (в норме), по данным компьютерной томографии и эндоскопического ультразвукового исследования, существенная динамика отсутствовала, признаки опухолевых образований не обнаружены. Рекомендовано дальнейшее наблюдение 1 раз в год.

На фоне адекватной гипогликемической терапии и ФЗТ при контрольном обследовании в марте 2023 года пациентка отметила существенное улучшение самочувствия, наличие оформленного стула, прибавку массы тела до 69 кг (ИМТ — 25,3 кг/м²). При оценке гликемического профиля путем непрерывного мониторинга уровня глюкозы зафиксирована стабилизация показателей гликемии в пределах целевого диапазона с низкой вариабельностью уровня глюкозы в течение суток (рис. 2). По результатам лабораторных исследований, нормализовался не только углеводный обмен, но и содержание общего белка, витаминов и минералов (табл. 3).

Рис. 2. Показатели непрерывного мониторинга уровня глюкозы у пациентки Д. через год после выписки

Fig. 2. Continuous glucose monitoring results for patient D. one year after discharge

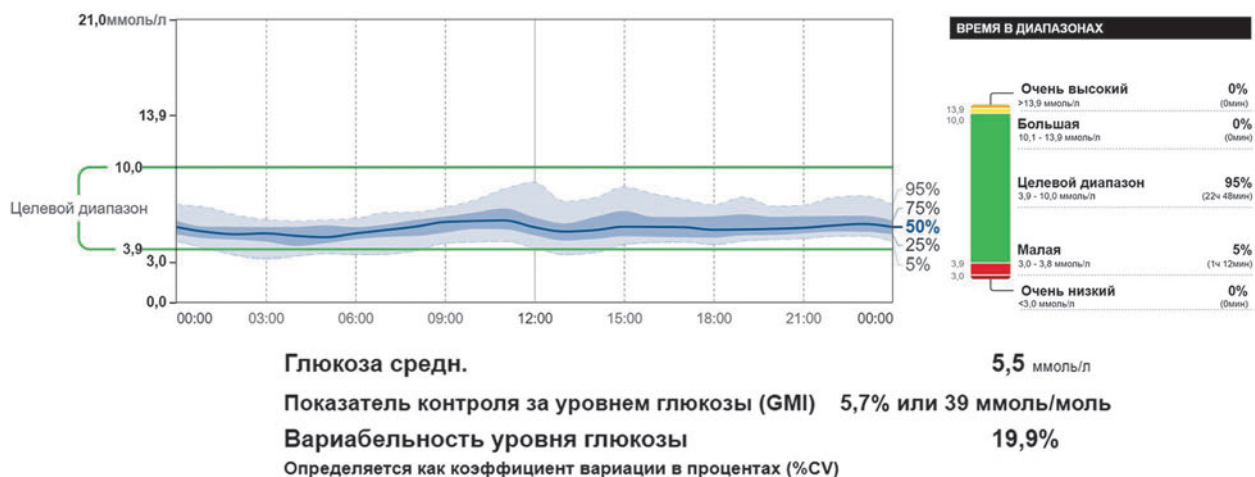


Таблица 3 / Table 3

Результаты лабораторных исследований
пациентки Д., март 2023 года

Laboratory test results of Patient D., March 2023

Показатель	Значение у пациентки	Норма
Гликированный гемоглобин, %	6,6	< 6,0
Общий белок, г/л	74,5	66–83
Альбумин, г/л	46	66,0–83,0
Креатинин, мкмоль/л	84	33,0–55,0
Скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	63,3	58,0–96,0
Магний, ммоль/л	0,83	0,77–1,06
Кальций, ммоль/л	2,43	2,20–2,65
Витамин D, нг/мл	51,6	30,0–60,0
Витамин B ₁₂ , пг/мл	330	25,0–165,0
Раковый эмбриональный антиген, нг/мл	4,1	0,2–5,0

ОБСУЖДЕНИЕ

В патогенезе сахарного диабета в исходе хронического панкреатита ключевую роль играет прогрессирующее воспаление с исходом в атрофию и фиброз ткани поджелудочной железы, при этом в процесс вовлекаются одновременно ацинарные и островковые клетки.

В основе повреждения островков Лангерганса лежат два механизма. Во-первых, прямое действие цитокинов на клетки островка на фоне воспаления, во-вторых, на фоне длительного воспалительного процесса, нарушения микроциркуляции с развитием тканевой гипоксии у пациента постепенно формируется фиброз всей поджелудочной железы с повреждением не только экзокринной, но и эндокринной части [7, 9, 10]. В результате снижается собственная секреция инсулина, что и ведет к возникновению сахарного диабета.

Кроме того, на фоне недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы с развитием мальдигестии и мальабсорбции уменьшается секреция инкретинов. При этом на фоне ФЗТ уровни инкретинов повышаются, что способствует улучшению показателей гликемии [7, 11–13].

При отсутствии ФЗТ в адекватных дозах (не менее 40 000–50 000 ЕД) наблюдается и нарушение абсорбции нутриентов, что зачастую приводит к поливитамино-минерально-белковому дефициту.

В описанном случае, по данным гликемической кривой, у пациентки отмечался рост показателей гликемии в ночное время, для коррекции чего потребовалось добавление базального инсулина. Кроме того, прием метформина полностью перенесен на ночь с целью снижения продукции глюкозы печенью.

Небольшая собственная секреция инсулина свидетельствует о сохранности пула β-клеток. С учетом этого обстоятельства обосновано сохранение в схеме терапии арГПП-1 для стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина.

Применение ИНГЛТ-2 нужно не столько для коррекции гликемии, сколько для нефропротекции. Кроме того, данная группа препаратов представляет особый интерес в силу их

противовоспалительных эффектов и возможного замедления процесса фиброобразования поджелудочной железы на фоне их приема [14, 15].

По результатам проведенных во время госпитализации лабораторных исследований, у больной отмечено увеличение уровня постпрандиального С-пептида по сравнению с базальным более чем в 2 раза, что свидетельствует об адекватном ответе β-клеток на углеводную нагрузку на фоне имеющейся терапии. Поэтому, а также ввиду нормализации показателей постпрандиальной гликемии принято решение воздержаться от добавления к терапии прандиального инсулина или препаратов, стимулирующих секрецию инсулина.

Доза панкреатина у больной Д. была недостаточной, что сопровождалось явлениями мальабсорбции и мальдигестии и клинически проявлялось нарушением пищеварения, снижением массы тела, дефицитом белка и витаминов. На фоне увеличения дозы ферментов до адекватных значений в форме минимикросфер панкреатина масса тела выросла на 4 кг, нормализовались параметры биохимического анализа крови и, главное, существенно улучшилось самочувствие.

Стоит помнить, что у пациентов с хроническим панкреатитом высок риск развития аденокарциномы поджелудочной железы. При сочетании хронического панкреатита с сахарным диабетом риски еще выше [16, 17]. Таким образом, данная группа пациентов нуждается в наблюдении с целью своевременного обнаружения опухолей поджелудочной железы.

Для выявления таких больных существует простой алгоритм. Экзокринную недостаточность поджелудочной железы можно установить при наличии двух из трех составляющих: симптомов нарушения пищеварения, снижения уровней нутритивных маркеров (антропометрии, жирорастворимых витаминов, белков и микроэлементов в крови), низкого содержания фекальной эластазы 1 или коэффициента абсорбции жира [18].

Эндокринолог может назначить ФЗТ эмпирически на 4–6 недель при подозрении на ферментную недостаточность поджелудочной железы. Ответ на терапию может стать дополнительным подтверждением диагноза.

Для коррекции ферментной недостаточности показана пожизненная ФЗТ в дозе 40 000–50 000 ЕД на основной прием пищи и половина дозы на перекус.

Согласно актуальным рекомендациям, препаратом выбора признан панкреатин в минимикросферах менее 2 мм, так как он отвечает всем современным требованиям к ферментным препаратам и обеспечивает наиболее физиологичный процесс пищеварения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с сахарным диабетом в исходе хронического панкреатита оправдано применение препаратов, используемых для лечения больных СД2, дополнительно часто требуется интенсификация терапии с добавлением препаратов инсулина. При этом нужно помнить, что для данной группы пациентов адекватное восполнение ферментативной недостаточности поджелудочной железы является таким же обязательным аспектом лечения, как и сахароснижающая терапия. Только при сочетании сахароснижающей терапии и пожизненной ФЗТ минимикросферами панкреатина в адекватных дозах (не менее 40 000–50 000 ЕД на основной прием пищи) возможно достичь коррекции метаболических нарушений и значимо повысить качество жизни и улучшить прогноз у таких пациентов.

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. — написание текста, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Пашкова Е.Ю. — наблюдение за пациенткой, сбор клинического материала и проведение лечебных мероприятий; Амикишиева К.А. — обработка, анализ и интерпретация данных, 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. — writing of the article, thematic publications reviewing approval of the manuscript for publication; Pashkova, E.Yu. — patient management, clinical material collection and therapeutic interventions; Amikishieva, K.A. — data processing, analysis and interpretation, thematic publications reviewing; Gadzhiev, V.R. — writing and preparation of the article, thematic publications reviewing.

Конфликт интересов / Disclosure

Данная статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Эбботт Лэбораториз», однако это не оказало влияния на мнение авторов.

This article was prepared with the financial support from Abbott Laboratories LLC; however, it has not influenced the authors' own opinions.

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. 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; 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

Амикишиева Ксения Андреевна / Amikishieva, K.A. — аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-эндокринолог ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. <https://orcid.org/0000-0002-0879-5333>. E-mail: isheriyakova080795@mail.ru

Гаджиев Вугар Рамазанович / Gadzhiev, V.R. — врач-ординатор 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

1. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A., Kloer H.U. et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab. Res. R.* 2012;28(4):338–42. DOI: 10.1002/dmrr.2260
2. Hart P.A., Bellin M.D., Andersen D.K., Bradley D. et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2016;1(3):226–37. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6
3. Zhu X., Liu D., Wei Q., Lin H. et al. New-onset diabetes mellitus after chronic pancreatitis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas.* 2019;48(7):868–75. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001359
4. Bellin M.D., Whitcomb D.C., Abberbock J., Sherman S. et al. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112(9):1457–65. DOI: 10.1038/ajg.2017.181
5. Machicado J.D., Chari S.T., Timmons L., Tang G. et al. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2018;18(1):39–45. DOI: 10.1016/j.pan.2017.11.012
6. Dugic A., Hagström H., Dahlman I., Rutkowski W. et al. Post-pancreatitis diabetes mellitus is common in chronic pancreatitis and is associated with adverse outcomes. *United European Gastroenterol. J.* 2023;11(1):79–91. DOI: 10.1002/ueg2.12344
7. Bhattamisra S.K., Siang T.C., Rong C.Y., Annan N.C. et al. Type-3c diabetes mellitus, diabetes of exocrine pancreas — an update. *Curr. Diabetes Rev.* 2019;15(5):382–94. DOI: 10.2174/1573399815666190115145702
8. Woodmansey C., McGovern A.P., McCullough K.A., Whyte M.B. et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1486–93. DOI: 10.2337/dc17-0542
9. Romagnuolo J., Talluri J., Kennard E., Sandhu B.S. et al. Clinical profile, etiology, and treatment of chronic pancreatitis in North American women: analysis of a large multicenter cohort. *Pancreas.* 2016;45(7):934–40. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000616
10. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E., Sauer B.G. et al. ACG Clinical guideline: chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115(3):322–39. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535
11. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2016;9:311–15. DOI: 10.2147/DMSO.S99701
12. Martínez J., Abad-González Á., Aparicio J.R., Aparisi L. et al. Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis). *Gastroenterol. Hepatol.* 2013;36(5):326–39. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.12.004
13. Qi L., Wei Q., Ni M., Liu D. et al. Pancreatic and gut hormone responses to mixed meal test in post-chronic pancreatitis diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2022;48(3):101316. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101316
14. Lin Y.K., Johnston P.C., Arce K., Hatipoglu B.A. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2015;13(3):319–31. DOI: 10.1007/s11938-015-0055-x
15. La Grotta R., de Candia P., Olivieri F., Maccacchione G. et al. Anti-inflammatory effect of SGLT-2 inhibitors via uric acid and insulin. *Cell. Mol. Life Sci.* 2022;79(5):273. DOI: 10.1007/s00018-022-04289-z
16. Zhao Z., Liu W. Pancreatic cancer: a review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2020;19:1533033820962117. DOI: 10.1177/1533033820962117
17. Hart P.A., Conwell D.L. Chronic pancreatitis: managing a difficult disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115(1):49–55. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000421
18. Dominguez-Muñoz J.E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018;34(5):349–54. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000459

Поступила / Received: 10.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 21.06.2023



Пролактин как фактор, влияющий на течение новой коронавирусной инфекции: обзор литературы

С.М. Воевода^{1, 2} ✉, О.Д. Рымар¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН; Россия, г. Новосибирск

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить вероятные патофизиологические механизмы развития гиперпролактинемии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также результаты доступных на момент написания обзора клинических исследований по оценке вклада гиперпролактинемии в тяжесть течения коронавирусной инфекции.

Гиперпролактинемия рассматривается как негативный фактор, способствующий более тяжелому течению коронавирусной инфекции у разных групп пациентов. В основе более тяжелого течения коронавирусной инфекции лежит развитие воспалительных процессов, усиливающихся при повышенном уровне пролактина в крови.

Заключение. Авторы большинства исследовательских работ сообщают, что необходимы экспериментальные, клинические испытания и клинические исследования, чтобы подтвердить воспалительную и/или противовоспалительную роль пролактина в условиях коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, новая коронавирусная инфекция.

Для цитирования: Воевода С.М., Рымар О.Д. Пролактин как фактор, влияющий на течение новой коронавирусной инфекции: обзор литературы. Доктор.Ру. 2023;22(4):64–69. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-64-69



Prolactin as a Factor Influencing the Course of a New Coronavirus Infection: a Literary Review

S.M. Voevoda^{1, 2} ✉, O.D. Rymar¹

¹ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – the branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science; 175/1 B. Bogatkova Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timatkova Str., Novosibirsk, Russian Federation 630117

ABSTRACT

Aim: to present the likely pathophysiological mechanisms of hyperprolactinemia development in patients with a new coronavirus infection, as well as to present the results of clinical studies available at the time of writing the review to assess the contribution of hyperprolactinemia to the severity of the coronavirus infection.

Key points: hyperprolactinemia is considered as a negative factor contributing to a more severe course of coronavirus infection in different groups of patients. The more severe course of a covid infection is based on the development of inflammatory processes that increase with an increased level of prolactin in the blood.

Conclusion. The authors of most research papers report that experimental, clinical trials and clinical studies are needed to confirm the inflammatory and/or anti-inflammatory role of prolactin in the setting of coronavirus infection.

Keywords: prolactin, hyperprolactinemia, new coronavirus infection.

For citation: Voevoda S.M., Rymar O.D. Prolactin as a factor influencing the course of a new coronavirus infection: a literary review. Doctor.Ru. 2023;22(4):64–69. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-64-69

Последний из недавно открытых коронавирусов — SARS-CoV-2 вызывает заболевание COVID-19 — такое название для данного нового заболевания объявила 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения. До вспышки инфекции в китайской провинции Ухань в декабре 2019 г. о новом вирусе и заболевании ничего не было известно [1]. Коронавирусы человека в первую очередь поражают дыхательные пути, вызывая лихорадку, кашель, а в тяжелых случаях — одышку и системное воспаление, что может привести к сепсису, сердечной недостаточности и полиорганной дисфункции. Вирус, вызывающий COVID-19, более заразен, чем ранее идентифицированные бета-коронавирусы человека (тяжелый острый респиратор-

ный синдром CoV/SARS-CoV и ближневосточный респираторный синдром CoV/MERS-CoV) [2]. С начала пандемии ученые всего мира работают над изучением факторов, влияющих на течение COVID-19 у разных категорий пациентов. Как один из таких факторов, вероятно, можно рассмотреть гиперпролактинемия.

Пролактин (ПРЛ) образуется в лактотрофах аденогипофиза. Это единственный гормон, не активируемый гипоталамическим рилизинг-фактором, но находящийся под контролем дофаминергических нейронов гипоталамуса [3–6]. Метаболические действия ПРЛ затрагивают практически все ткани организма [7–9]. ПРЛ принимает участие в регуляции нейроэндокринного, кроветворного и иммунного

✉ Воевода Светлана Михайловна / Voevoda, S.M. — E-mail: sm.voevoda@mail.ru

гомеостаза и вырабатывается не только передней долей гипофиза, но и различными внегипофизарными участками. Внегипофизарный ПРЛ имеет в основном аутокринные и паракринные эффекты из-за другой биологической активности и молекулярной массы, в отличие от гипофизарного ПРЛ [10, 11]. Поскольку ПРЛ также синтезируется и секретируется лимфоцитами, он считается цитокином и передает сигналы по тем же путям, что и иммунные цитокины [12–14]. Учитывая имеющиеся данные об участии ПРЛ в иммунном ответе, актуально изучение ассоциаций гиперпролактинемии с течением COVID-19.

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЛАКТИНА

ПРЛ действует через специфические рецепторы ПРЛ, принадлежащие к суперсемейству цитокиновых рецепторов, которые также являются рецепторами лептина, эритропоэтина, колониестимулирующего фактора и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [15, 16]. Рецепторы ПРЛ также могут служить функциональными рецепторами гормона роста и плацентарного лактогена. Кроме того, ПРЛ может работать как цитокин посредством активации цитокиновых рецепторов в регуляции иммунной системы [17] (рис. 1). Рецепторы ПРЛ широко экспрессируются в различных эндокринных тканях и тканях-мишенях, а также в иммунных клетках, включая лимфоциты, моноциты, макрофаги, гранулоциты, микроглию, естественные киллеры и эпителиальные клетки тимуса для контроля иммунного ответа и реакций при аутоиммунных заболеваниях [18]. Присутствие рецепторов ПРЛ почти во всех органах свидетельствует о сложных системных эффектах ПРЛ, выходящих далеко за рамки его роли в репродукции, что делает его уникальным циркулирующим гормоном с аутокринными, паракринными и эндокринными эффектами. Существуют различные изоформы рецепторов ПРЛ, которые являются большими, промежуточными и малыми в зависимости от размера внутриклеточного домена, поскольку внеклеточные домены рецепторов ПРЛ идентичны. Кроме того, идентифицирована растворимая форма рецепторов ПРЛ, но ее точная функция не выяснена [18].

РОЛЬ ПРОЛАКТИНА В ИММУНИТЕТЕ

ПРЛ играет важную роль в адаптивном иммунитете [19] — как гуморальном (опосредованном преимущественно В-клетками и Т-хелперами), так и клеточном (опосредованном преимущественно Т-лимфоцитами) посредством эндокринных, паракринных и аутокринных механизмов [20]. В норме ПРЛ вызывает Th1 (Т-хелперный тип 1) провоспалительный ответ [21], а высокий уровень ПРЛ в крови, за исключением физиологической гиперпролактинемии во время беременности, в основном признается патологическим состоянием. Имеются данные о том, что высокий уровень ПРЛ коррелирует с тяжестью клинических проявлений таких аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка, рассеянный склероз, ревматоидный артрит. Терапия агонистами дофа-

мина, которые снижают уровень ПРЛ в крови, может уменьшать клинические проявления данных заболеваний [22–24]. ПРЛ может также оказывать иммунодепрессивное действие в относительно более высоких концентрациях и при определенных условиях [25, 26].

ПРЛ ингибируется ПРЛ-ингибирующим фактором и стимулируется ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 во время активной фазы хронического воспаления. ПРЛ стимулирует рецепторы ПРЛ, вызывая активацию воспалительных сигнальных путей с последующим провоспалительным или противовоспалительным эффектом. Активация рецепторов ПРЛ активирует различные сигнальные пути воспаления, включая митоген-активируемую протеинкиназу (МАП-киназу), регулируемую внеклеточным сигналом 1/2, янус-киназу-2 (JAK2), активатор транскрипции 5 (STAT5), фосфоинозитид-3-киназу и протеинкиназу В, что в свою очередь приводит к провоспалительному или противовоспалительному действию в зависимости от различных изоформ активированных рецепторов ПРЛ [27]. L.M. Williams и соавт. обнаружили, что активация ПРЛ макрофагов через STAT3 может подавлять продукцию фактора некроза опухоли- α , ИЛ-6, приводит к высвобождению противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [28]. Однако активация макрофагов через путь JAK2–STAT1 приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β , ИЛ-12, и интерферона (ИФН)- γ . ПРЛ способствует активации Т-клеток через сигнальный путь STAT5, что приводит к экспрессии активности транскрипции T-box [29]. Молекулярные исследования показали, что ПРЛ активирует экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота в периферических мононуклеарных клетках через сигнальный путь STAT5 и регуляторный фактор ИФН-1 [30]. Другие экспериментальные исследования показали, что экспрессия внегипофизарного ПРЛ в макрофагах и моноцитах активируется адренергическими путями с последующей поляризацией макрофагов в сторону воспаления. ПРЛ повышает экспрессию ИЛ-2 на лимфоцитах и тимocyтах с созреванием CD4⁺ и CD8⁺-Т-лимфоцитов, что оказывает влияние на адаптивный и врожденный иммунный ответ [31] (рис. 2). Прямая связь между уровнем ПРЛ в сыворотке и CD4⁺-Т-лимфоцитов была установлена индукцией экспрессии ядерного фактора каппа В и регуляторного

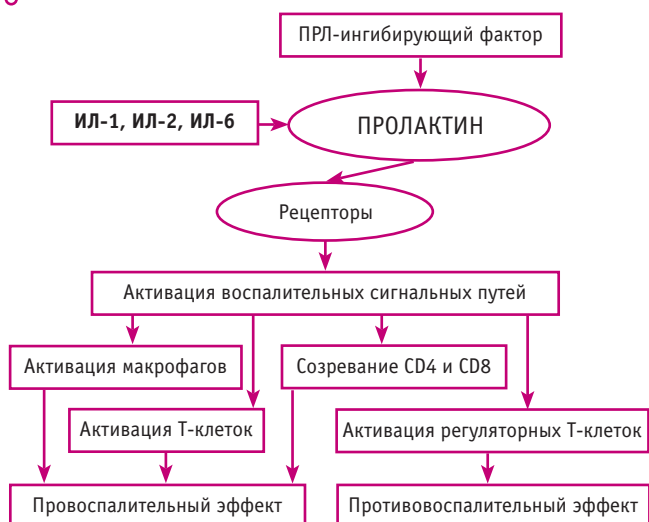
Рис. 1. Эффекты пролактина

Fig. 1. Effects of prolactin



Рис. 2. Иммунологическая роль пролактина (адаптировано из [32])

Fig. 2. Immunological role of prolactin (adapted from [32])



фактора ИФН-1. Аналогичным образом, гиперпролактинемия способствуют аутореактивности путем ингибирования клональной делеции В-клеток и порога активации альтерации, а также толерантности к В-клеткам. ПРЛ активирует дендритные клетки для презентации антигена и продукции ИФН- α . ПРЛ способствует созреванию и развитию иммунных клеток, экспрессирующих главный комплекс гистосовместимости II, CD86 и CD40 [32]. Следовательно, гиперпролактинемия коррелирует с высоким уровнем аутоантител, таких как антигипофизарные и антикардиолипидные [33]. При беременности наблюдается иммунологически толерантное состояние за счет смещения иммунного ответа с провоспалительного Th1/Th17 в сторону противовоспалительного Th2 [34].

Очевидно, что контролируемое повышение уровня ПРЛ в крови (в пределах физиологических уровней, а в некоторых случаях немного выше нормы) может способствовать повышению как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

РОЛЬ ПРОЛАКТИНА В ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

ПРЛ через рецепторы ПРЛ активирует высвобождение макрофагального воспалительного белка-1 α , ИФН-10, хемокинов и моноцитарного хемотаксического (МХБ-1). ПРЛ стимулирует естественные клетки-киллеры к продукции ИФН- γ , ингибирует функцию регуляторных Т-клеток, изменяет функцию В-клеток и способствует аутореактивности и выработке антител с последующими воспалительными реакциями (рис. 3).

ПРЛ посредством активации Т- и В-клеток со стимуляцией моноцитарно-макрофагальной оси способствует клеточному и гуморальному иммунному ответу с индукцией воспали-

тельных изменений. Таким образом, ПРЛ играет важную роль в воспалении, оказывая как воспалительное, так и противовоспалительное действие в зависимости от основных патофизиологических состояний, вызывая и усугубляя воспалительные заболевания [32].

СВЯЗЬ ПРОЛАКТИНА С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, получает клеточный доступ через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который связан с трансмембранным белком сериновой протеазы 2 (TMPRSS2). У людей мРНК АПФ2 экспрессируется в нескольких эндокринных железах, включая гипофиз, поджелудочную железу, щитовидную железу, яичники и яички. Важно отметить, что мРНК TMPRSS2 также экспрессируется в гипофизе, поджелудочной железе, щитовидной железе, яичниках и яичках. Таким образом, эндокринная система имеет как рецепторы АПФ2, так и белок TMPRSS2, которые необходимы для доступа вируса SARS-CoV-2 к клеткам, что делает эндокринную систему уязвимой для данной инфекции [35].

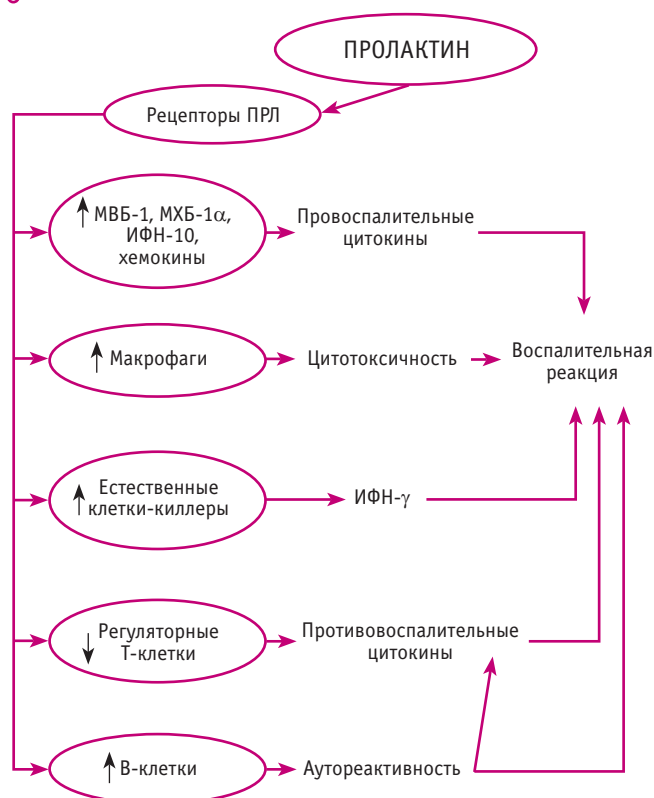
Учитывая имеющиеся данные о роли ПРЛ в иммунном гомеостазе, возникает вопрос, может ли изменение иммунного ответа путем изменения уровня ПРЛ в крови быть положительным видом вмешательства при лечении пациентов с SARS-CoV-2 [32].

Ряд работ показывают половые различия в тяжести течения COVID-19. По данным J.M. Jip и соавт., мужчины из Китая (независимо от возраста) чаще имели тяжелое течение и смертельный исход заболевания, чем женщины: мужчин, умерших от COVID-19, в 2,4 раза больше, чем женщин (70,3 против 29,7%; $p = 0,016$) [36]. В данном анализе исключалась роль женских половых гормонов, поскольку женщины в постменопаузе демонстрировали высокую выживаемость. Авторы делают вывод о том, что более высокие уровни ПРЛ у женщин могут объяснить половую разницу выживания среди лиц с COVID-19.

В городе Ухане (Китайская Народная Республика) проанализировали клинические данные и результаты компьютерно-томографического (КТ) обследования органов грудной клетки 15 беременных женщин с пневмонией, вызванной COVID-19, с января по февраль 2020 г. У 11 пациенток беременность была завершена успешными родами (10 кесаревых сечений и 1 самопроизвольные роды) в течение периода исследования, оставшиеся 4 пациентки на конец исследования находились на II и III триместрах. Случаев неонатальной асфиксии, неонатальной смерти, мертворождений или аборт не зарегистрировано. Наиболее частым признаком на КТ органов грудной клетки было затемнение по типу матового стекла. Наиболее частыми клиническими симптомами пневмонии COVID-19 у беременных были лихорадка ($n = 13$) и кашель ($n = 9$), наиболее частым лабораторным признаком — лимфоцитопения ($n = 12$). На КТ-снимках, полученных до и после родов, признаков утяжеления течения пневмонии после родов не выявлено. Авторы делают вывод о том, что беременность и роды не усугубляли течение пневмонии, вызванной COVID-19. Все случаи пневмонии COVID-19 у беременных в этом исследовании относились к легкой форме [37]. В заключение высказывается мнение, что более высокий уровень ПРЛ во время беременности, возможно, дал беременным женщинам преимущество в борьбе с COVID-19. Однако в других исследованиях при анализе распространенности COVID-19 сообщалось, что как беременные,

Рис. 3. Роль пролактина в воспалительных реакциях (адаптировано из [32])

Fig. 3. Role of prolactin in inflammation reactions (adapted from [32])



так и небеременные женщины имели одинаковую восприимчивость к коронавирусной инфекции [38].

Секреция ПРЛ снижается у регулярно курящих табак людей [39]. Хроническое воздействие никотина ингибирует секрецию ПРЛ за счет активации никотиновых рецепторов дофаминовых нейронов, высвобождая дофамин как фактор-ингибитор ПРЛ. По данным Всемирной организации здравоохранения, курильщики более уязвимы к различным инфекциям. Курение может увеличить тяжесть инфекций, вызванных SARS-CoV-2, за счет изменения целостности гематоэнцефалического барьера, одновременно способствуя экспрессии АПФ2 в эндотелиальных клетках, глии и нейронах. Более того, курение повышает уровень фактора Виллебранда в кровотоке и снижает уровень тромбомодулина, что может привести к нарушению регуляции гомеостаза крови и увеличению риска тромбоза с развитием инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Однако, несмотря на текущие противоречия и значительные ограничения исследований, в недавнем систематическом обзоре и метаанализе результатов 18 клинических и эпидемиологических исследований COVID-19 показывают, что курильщики статистически реже госпитализируются. В анализ включены данные исследований пациентов с COVID-19, проведенных в Китае, США и Италии, основанные на статусе курения. Процент госпитализированных курильщиков составил 7,7% (95% ДИ 6,9–8,4) в Китае, 2,3% (95% ДИ 1,7–2,9) в США и 7,6% (95% ДИ 4,2–11,0) в Италии. При сравнении этих данных с распространенностью табакокурения в каждой из этих стран обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,0001$). У курильщиков статистически меньше вероятность госпитализации ($OR = 0,18$; 95% ДИ 0,14–0,23; $p < 0,01$). Авторы заявляют, что их наблюдения могут быть связаны с воздействием никотина [39]. J.J. Bevelacqua и соавт. предположили, что более низкое, чем ожидалось, число госпитализированных курильщиков, если оно будет подтверждено дальнейшими исследованиями, может быть связано с более высокой концентрацией депонированной энергией альфа-частиц, испускаемых радионуклидами, такими как Po-210, в сигаретном табаке. Противовоспалительные эффекты энергии излучения альфа-частиц, а также влияние низких доз радиации на снижение риска тромбоза, возможно, связаны с меньшим числом госпитализированных курильщиков, чем ожидалось. Никотин также может способствовать снижению интенсивности цитокинового шторма [40]. Таким образом, вопрос, что является благоприятным фактором меньшей вероятности госпитализации курильщиков с COVID-19 — никотин или более низкий уровень ПРЛ у курящих табак пациентов, требует дальнейшего изучения и проведения дополнительных исследований. В другом систематическом обзоре показано, что у курильщиков табака в 1,4 раза чаще проявляются тяжелые симптомы COVID-19, в 2,4 раза чаще требуется искусственная вентиляция легких по сравнению с некурящими людьми ($OR = 2,4$; 95% ДИ 1,43–4,04). Авторы делают заключение о том, что курение табака связано с прогрессированием и неблагоприятными исходами у пациентов с COVID-19 [41].

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Гиперпролактинемия как фактор, негативно влияющий на течение новой коронавирусной инфекции у различных групп пациентов, активно изучается. На фоне COVID-19 отмечаются заметные иммунологические и воспалительные изме-

нения, влияющие на нейроэндокринный гомеостаз, главным образом у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями. Кроме того, стрессовое состояние, вызванное COVID-19, может влиять на высвобождение ПРЛ и других гормонов, опосредованных стрессом [42, 43]. ПРЛ может оказывать провоспалительный эффект, увеличивающий высвобождение провоспалительных цитокинов и развитие иммуновоспалительных нарушений. В свою очередь, высокий уровень провоспалительных цитокинов и повышенный уровень тиреотропин-релизинг гормона, ангиотензина II и антидиуретического гормона при COVID-19 могут быть предложен как один из возможных механизмов гиперпролактинемии, вызванной COVID-19. При COVID-19 лимфопения и дисрегуляция моноцитов/макрофагов могут влиять на экспрессию и активность Дофа-декарбоксилазы (ДДК) [44]. ДДК является основным ферментом путей синтеза как дофамина, так и серотонина, поскольку она превращает L-3,4-дигидроксифенилаланин в дофамин, а L-5-гидрокситриптофан — в серотонин. Кроме того, ДДК поддерживает превращение гистидина в гистамин. Совместная работа АПФ2 с ДДК указывает на возможную функциональную связь между АПФ2-опосредованным синтезом ангиотензина 1-7 и ДДК-опосредованным синтезом дофамина и серотонина. Аргументируя существование такой связи, R. Pawlak и соавт. показали, что содержание дофамина в головном мозге увеличивается после инфузии ангиотензина 1-7 в гипоталамус крыс [45]. Ангиотензин 1-7 стимулирует почечный синтез дофамина [46]. И наоборот, взаимодействие АПФ2 с ДДК означает, что любое вызванное SARS-CoV-2 снижение экспрессии АПФ2 — процесс, ранее продемонстрированный для SARS-CoV, может сопровождаться изменениями путей синтеза как дофамина, так и серотонина. Подавление центральной и периферической ДДК может увеличить секрецию гипоталамического и внегипофизарного ПРЛ, что является еще одним путем развития гиперпролактинемии на фоне COVID-19 (рис. 4).

Механизмы, лежащие в основе гиперпролактинемии в сыворотке крови при COVID-19, плохо изучены, хотя потенциальными механизмами могут быть стресс, окислительная и иммунная дисрегуляция. Высокий уровень ПРЛ в сыворотке крови при COVID-19 может служить компенсаторным механизмом противодействия гипертоническому и связанному с ним эндокринопатиям. SARS-CoV-2 индуцирует активацию провоспалительных цитокинов, Toll-подобного рецептора 4 и МАП-киназы с ингибированием тиреотропного

Рис. 4. Механизм гиперпролактинемии при COVID-19 (адаптировано из [32])

Fig. 4. Mechanism of hyperprolactinemia in COVID-19 (adapted from [32])

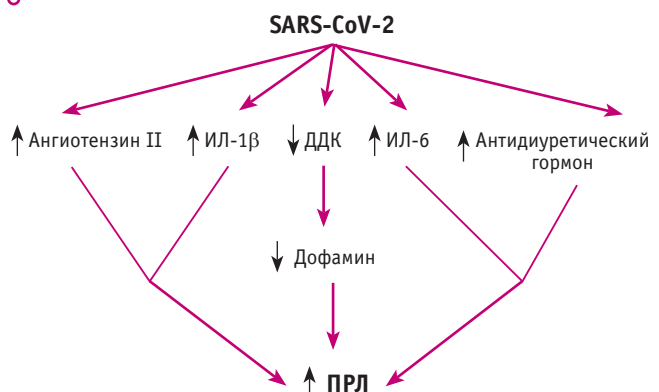


Рис. 5. Пролактин и тяжесть COVID-19

(адаптировано из [32])

Fig. 5. Prolactin and COVID-19 severity (adapted from [32])



и адренокортикотропного гормонов, кальцитонин-ген-родственного пептида, что способствует активации высвобождения

ПРЛ, который, в свою очередь, стимулирует макрофагальный воспалительный белок-1α, ИФН-10 с ингибированием регуляторных Т-клеток. Эти процессы приводят к гипертрофии при COVID-19 и утяжелению клинических проявлений данного заболевания (рис. 5).

Авторы большинства исследовательских работ сообщают, что необходимы экспериментальные, клинические испытания и клинические исследования, чтобы подтвердить воспалительную и/или противовоспалительную роль ПРЛ при COVID-19 [32, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая известные особенности вируса SARS-CoV-2 и отсутствие возможности выполнить его полную изоляцию, является актуальным как можно более детальное изучение патологических механизмов приводящих к развитию тяжелых клинических проявлений COVID-19 у всех групп пациентов. В данной обзорной статье рассмотрены вероятные механизмы развития гиперпролактинемии у пациентов с COVID-19 и представлены результаты немногочисленных исследований, изучающих возможный вклад гиперпролактинемии в развитие тяжелых форм COVID-19.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Воевода С.М. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Рымар О.Д. — проверка критически важного содержания, написание текста рукописи, финальное 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: Voevoda, S.M. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Ryamar, O.D. — verification of critical content, writing the text of the manuscript, final 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

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 122031700094-5 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

The work was carried out within the framework of task No. 122031700094-5 "Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetics and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment".

Об авторах / About the authors

Воевода Светлана Михайловна / Voevoda, S.M. — к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; врач — лабораторный генетик исследовательско-диагностической лаборатории ФГБНУ ИЦиГ ФТМ. 630117, Россия, г. Новосибирск, 630117, ул. Тимакова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4403-6722. <https://orcid.org/0000-0002-2908-002X>. E-mail: sm.voevoda@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна / Ryamar, O.D. — д. м. н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН. 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>. E-mail: orymar23@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воевода М.И., Фомичева М.Л. Все о коронавирусе COVID-19. М.; 2020. 92 с. Voevoda M.I., Fomicheva M.L. All about the coronavirus COVID-19. Moscow; 2020. 92 p.
2. Ivanisenko V.A., Gaisler E.V., Basov N.V. et al. Plasma metabolomics and gene regulatory networks analysis reveal the role of nonstructural SARS-CoV-2 viral proteins in metabolic dysregulation in COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2022;12:19977. DOI: 10.1038/s41598-022-24170-0
3. Rasheed H.A., Al-Kuraishi H.M., Al-Gareeb A.I. et al. Effects of diabetic pharmacotherapy on prolactin hormone in patients with type 2 diabetes mellitus: Bane or Boon. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 2019;10(4):163–168. DOI: 10.4103/japtr.JAPTR_65_19
4. Grattan D.R. Coordination or coincidence? The relationship between prolactin and gonadotropin secretion. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018;29(1):3–5. DOI: 10.1016/j.tem.2017.11.004
5. Costello L.C., Franklin R.B. Testosterone, prolactin, and oncogenic regulation of the prostate gland. A new concept: testosterone-

- independent malignancy is the development of prolactin-dependent malignancy. *Oncol. Rev.* 2018;12(2):356. DOI: 10.4081/oncol.2018.356
6. Bern H.A., Nicoll C.S. The comparative endocrinology of prolactin. *Rec. Prog. Horm. Res.* 1968;24:681–720. DOI: 10.1016/b978-1-4831-9827-9.50019-8
7. Воевода С.М., Щербак Л.В., Денисова Д.В. и др. Связь атеросклероз-ассоциированных кардиоваскулярных факторов риска с разным уровнем пролактина у женщин репродуктивного возраста. *Атеросклероз.* 2018;14(4):67–72. Voevoda S.M., Shcherbakova L.V., Denisova D.V. et al. Association of atherosclerosis-associated cardiovascular risk factors with different levels of prolactin in women of reproductive age. *Atherosclerosis.* 2018;14(4):67–72. (in Russian). DOI: 10.15372/ATER20180407
8. Рымар О.Д., Воевода С.М., Шахматова Е.В. и др. Частота метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет в зависимости от уровня пролактина. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(2):180–189. Ryamar O.D., Voevoda S.M.,

- Schachshneider E.V. The frequency of the metabolic syndrome and its individual components in women aged 25–45 depending on the level of prolactin. Obesity and metabolism. 2021;18(2):180–189. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12475
9. Blanco F.F., Legorreta H.M.V., Huerta V.Y.R. et al. Role of prolactin in the immune response. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2012;69(5):329–336.
 10. Aguilar-Rojas A., Huerta-Reyes M. Human gonadotropin-releasing hormone receptor-activated cellular functions and signaling pathways in extra-pituitary tissues and cancer cells. Oncol. Rep. 2009;22(5):981–990. DOI: 10.3892/or_00000525
 11. Yu-Lee L.-Y. Molecular actions of prolactin in the immune system. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1997;215(1):35–52. DOI: 10.3181/00379727-215-44111
 12. De Bellis A., Bizzarro A., Pivonello R. et al. Prolactin and autoimmunity. Pituitary. 2005;8(1):25–30. DOI: 10.1007/s11102-005-5082-5
 13. Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin — a pleiotropic factor in health and disease. Nat. Rev. Endocrinol. 2019;15(6):356–365. DOI: 10.1038/s41574-019-0194-6
 14. Yip S., Romano N., Gustafson P. et al. Elevated prolactin during pregnancy drives a phenotypic switch in mouse hypothalamic dopaminergic neurons. Cell Rep. 2019;26(7):1787–1799. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.067
 15. Gong N., Ferreira-Martins D., McCormick S. et al. Divergent genes encoding the putative receptors for growth hormone and prolactin in sea lamprey display distinct patterns of expression. Sci. Rep. 2020;10(1):1674. DOI: 10.1038/s41598-020-58344-5
 16. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Awad M.S. et al. Assessment of serum prolactin levels in acute myocardial infarction: the role of pharmacotherapy. Ind. J. Endocrinol. Metab. 2016. 20(1):72–79. DOI: 10.4103/2230-8210.172240
 17. Liu Y., Jiang J., Lepik B. et al. Subdomain 2, not the transmembrane domain, determines the dimerization partner of growth hormone receptor and prolactin receptor. Endocrinology. 2017;158(10):3235–3248. DOI: 10.1210/en.2017-00469
 18. Aoki M., Wartenberg P., Grünwald R. et al. Widespread cell-specific prolactin receptor expression in multiple murine organs. Endocrinology. 2019;160(11):2587–2599. DOI: 10.1210/en.2019-00234
 19. Sykes L., MacIntyre D.A., Yap X.J. et al. Changes in the Th1: Th2 cytokine bias in pregnancy and the effects of the anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J2. Mediators Inflamm. 2012;2012:416739. DOI: 10.1155/2012/416739
 20. Parra J., Ramírez-Peredo E., et al. Moderate hyperprolactinemia is associated with survival in patients with acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. Hematology. 2012;17(2):85–92. DOI: 10.1179/102453312X13221316477930
 21. Yu-Lee L.-Y. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses. Recent Prog. Horm. Res. 2002;57:435–455. DOI: 0.1210/rp.57.1.435
 22. Chuang E., Molitch M. Prolactin and autoimmune diseases in humans. Acta Biomed. 2007;78(Suppl 1):255–261.
 23. Adán N., Guzmán-Morales J., Ledesma-Colunga M.G. et al. Prolactin promotes cartilage survival and attenuates inflammation in inflammatory arthritis. J. Clin. Invest. 2013;123(9):3902–3913. DOI: 10.1172/JCI69485
 24. Imrich R. The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of rheumatic disease (minireview). Endocr. Regul. 2002.36(2):95–106.
 25. Shelly S., Boaz M., Orbach H. Prolactin and autoimmunity. Autoimmun. Rev. 2011;11 (6–7):A465–A470. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.009
 26. Wu X., Liu Y., Guo X. et al. Prolactin inhibits the progression of intervertebral disc degeneration through inactivation of the NF- κ B pathway in rats. Cell Death Dis. 2018;9(2):98. DOI: 10.1038/s41419-017-0151-z
 27. Borba V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: the hormone as an inflammatory cytokine. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2019;33(6):101324. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101324
 28. Williams L., Sarma U., Willets K. et al. Expression of constitutively active STAT3 can replicate the cytokine-suppressive activity of interleukin-10 in human primary macrophages. J. Biol. Chem. 2007;282(10):6965–6975. DOI: 10.1074/jbc.M609101200
 29. Tripathi A., Sodhi A. Prolactin-induced production of cytokines in macrophages in vitro involves JAK/STAT and JNK MAPK pathways. Int. Immunol. 2008;20(3):327–336. DOI: 10.1093/intimm/dxm145
 30. Retnoningrum D., Hendriantingtyas M., Istiadi H. et al. Correlation between prolactin serum with neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in systemic inflammatory response syndrome. Diponegoro Int. Med. 2021;J2(1):10–13.
 31. Wu W., Sun M., Zhang H. et al. Prolactin mediates psychological stress-induced dysfunction of regulatory T cells to facilitate intestinal inflammation. Gut. 2014;63(12):1883–1892. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306083
 32. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Butnariu M. et al. The crucial role of prolactin-lactogenic hormone in COVID-19. Mol. Cell. Biochem. 2022. 477:1381–1392. DOI: 10.1007/s11010-022-04381-9
 33. Barrett R., Narasimulu C., Parthasarathy S. Adrenergic hormones induce extrapituitary prolactin gene expression in leukocytes-potential implications in obesity. Sci. Rep. 2018; 8(1):1936. DOI: 10.1038/s41598-018-20378-1
 34. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Al-Maiahy T.J. Concept and connotation of oxidative stress in preeclampsia. J. Lab. Phys. 2018;10(3):276–282. DOI: 10.4103/JLP.JLP_26_18
 35. Буйваленко У.В., Перепелова М.А., Золотарева Р.А. и др. Болезни гипофиза и COVID-19: систематический обзор литературы. Проблемы эндокринологии. 2022;68(5):14–23. Буйваленко У.В., Перепелова М.А., Золотарева Р.А. et al. Pituitary disease and COVID-19: a systematic review of the literature. Problems of Endocrinology. 2022;68(5):14–23. (in Russian). DOI: 10.14341/probl13108
 36. Jin J.M., Bai P., He W. et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. Front Public Health. 2020;8:152. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00152
 37. Liu D., Li L., Wu X. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. Am. J. Roentgenol. 2020; 215(1):127–132. DOI: 10.2214/AJR.20.23072
 38. Liu H., Wang L.-L., Zhao S.-J. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. J. Reprod. Immunol. 2020;139:103122. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103122
 39. Fuxe K., Andersson K., Enroth P. et al. Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke: medical implications. Psychoneuroendocrinology. 1989;14(1–2):19–41. DOI: 10.1016/0306-4530(89)90054-1
 40. Bevelacqua J.J., Masoompour S.M., Mortazavi S.A.R., Mortazavi S.M.J. Why do some reports claim that the number of COVID-19 hospitalized smokers is smaller than expected? J. Biomed. Phys. Eng. 2020;10(5):659–662. DOI: 10.31661/jbpe.v0i0.2007-1144
 41. González-Rubio J., Navarro-López C., López-Nájera E. et al. A systematic review and meta-analysis of hospitalised current smokers and COVID-19. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17(20):7394. DOI: 10.3390/ijerph17207394
 42. Petrulli J.R., Kalish B., Nabulsi N.B. et al. Systemic inflammation enhances stimulant-induced striatal dopamine elevation. Transl. Psychiatry. 2017;7(3):e1076. DOI: 10.1038/tp.2017.18
 43. Jara L.J., López-Zamora B., Ordoñez-González I. et al. The immune-neuroendocrine system in COVID-19, advanced age and rheumatic diseases. Autoimmun. Rev. 2021;20(11):102946. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102946
 44. Li Y.-C., Bai W.-Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J. Med. Virol. 2020;92(6):552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
 45. Pawlak R., Napiorkowska-Pawlak D., Takada Y. et al. The differential effect of angiotensin II and angiotensin 1-7 on norepinephrine, epinephrine, and dopamine concentrations in rat hypothalamus: the involvement of angiotensin receptors. Brain Res. Bull. 2001;54(6):689–694. DOI: 10.1016/S0361-9230(01)00489-0
 46. Bandy A.A., Diaz A.D., Lokhandwala M. Kidney dopamine D1-like receptors and angiotensin 1-7 interaction inhibits renal Na⁺ transporters. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2019;317(4):F949–F956. DOI: 10.1152/ajprenal.00135.2019



Уровни регуляторных Т-лимфоцитов и В-клеток у пациенток с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии

М.А. Дудина^{1, 2} ✉, С.А. Догадин^{1, 2}, А.А. Савченко^{1, 3}, В.Д. Беленюк³, В.А. Маньковский², А.Г. Борисов^{1, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, г. Красноярск

³ 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 исследования: изучить уровни регуляторных Т-лимфоцитов (Тreg) и В-клеток в периферической крови у пациенток с болезнью Грейвса в динамике после тиреоидэктомии.

Дизайн: одноцентровое наблюдательное проспективное когортное открытое контролируемое исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 96 пациенток с болезнью Грейвса, средний возраст — $42,86 \pm 10,81$ года. Клинико-гормональное и иммунологическое обследование проводилось на фоне стойкого медикаментозного эутиреоза до операции, а также через 1, 3 и 6 месяцев после тиреоидэктомии. Уровни Тreg и В-клеток в крови исследовали методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции и моноклональных антител. Уровень антител к рецепторам тиреотропного гормона (рТТГ) оценивали методом иммуноферментного анализа. Контрольную группу составили 85 здоровых женщин аналогичного возраста.

Результаты. У пациенток с болезнью Грейвса в динамике послеоперационного периода происходило последовательное статистически значимое уменьшение титра антител к рТТГ: от 14,69 (8,67–19,81) до 0,81 (0,59–0,93) МЕ/л. Абсолютное количество Тreg в крови у них было снижено относительно контрольных значений уже в дооперационном периоде и еще больше понизилось на 6-м месяце после тиреоидэктомии. Доли CD19⁺CD5⁺ и CD19⁺CD5⁺-клеток у обследованных больных до операции были значительно выше, чем у женщин контрольной группы. Содержание CD19⁺CD5⁺-клеток уменьшилось уже через 1 месяц после тиреоидэктомии и сохранялось на уровне контрольных значений. Доля CD19⁺CD27⁺-клеток у пациенток с болезнью Грейвса в дооперационном периоде была выше, чем у участниц контрольной группы, через 1 месяц после операции уменьшилась до контрольных значений и оставалась в данном диапазоне до конца наблюдения. Содержание CD19⁺CD27⁺-клеток у пациенток до операции оказалось ниже контрольного, в период 1–3 месяца соответствовало контрольным значениям, но на 6-м месяце после операции вновь уменьшилось.

Заключение. Выявленные низкие уровни Тreg и В-клеток памяти в периферической крови у пациенток с болезнью Грейвса через полгода после тиреоидэктомии свидетельствуют о сохранении у них в течение длительного времени регуляторных механизмов иммуносупрессивного состояния с повышением миграционной активности клеток иммунной системы.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, тиреоидэктомия, регуляторные Т-лимфоциты, В-клетки памяти, таргетная терапия.

Для цитирования: Дудина М.А., Догадин С.А., Савченко А.А., Беленюк В.Д., Маньковский В.А., Борисов А.Г. Уровни регуляторных Т-лимфоцитов и В-клеток у пациенток с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии. Доктор.Ру. 2023;22(4):70–76. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-70-76



The Levels of Regulatory T Lymphocytes and B Cells in Patients with Graves' Disease after Thyroidectomy

М.А. Dudina^{1, 2} ✉, S.A. Dogadin^{1, 2}, A.A. Savchenko^{1, 3}, V.D. Belenyuk³, V.A. Mankovsky², A.G. Borisov^{1, 3}

¹ Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

² Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3a Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

³ Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science"; 3g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Aim: To study the levels of regulatory T lymphocytes (Treg) and B-cells in peripheral blood in patients with Graves' disease in dynamics after thyroidectomy.

Design: Single center, observational, prospective, cohort, open, controlled study.

Materials and methods. The study included 96 patients with Graves' disease, mean age 42.86 ± 10.81 years. Clinical, hormonal and immunological examinations were performed against the background of persistent drug-induced euthyroidism, before surgery, and also 1, 3, and 6 months after thyroidectomy. The levels of Treg and B-cells in the blood was examined by flow cytometry using direct immunofluorescence and monoclonal antibodies. The level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors (rTSH) was assessed by enzyme immunoassay. The control group consisted of 85 healthy women of the same age.

Results. In patients with Graves' disease in the dynamics of the postoperative period, there was a consistent statistically significant decrease in the titer of antibodies to rTSH: from 14.69 (8.67–19.81) to 0.81 (0.59–0.93) IU/l. The absolute amount of Treg in their blood was reduced

✉ Дудина Маргарита Андреевна / Dudina, M.A. — E-mail: margo85_@bk.ru

relative to the control values already in the preoperative period and decreased even more at 6 months after thyroidectomy. The proportion of CD19⁺CD5⁺- and CD19⁺CD5⁻-cells in the examined patients before surgery was significantly higher than in the control group. The content of CD19⁺CD5⁺ cells decreased as early as 1 month after thyroidectomy and remained at the level of control values. The content of CD19⁺CD27⁺-cells in patients with Graves' disease in the preoperative period was higher than in the control group, decreased to the control values 1 month after thyroidectomy and remained in this range until the end of the follow-up. The content of CD19⁺CD27⁺ cells in patients before thyroidectomy was lower compare to control, in the period of 1–3 months it corresponded to the control values, but decreased again on the 6th month after surgery.

Conclusion. The reduction of Treg and B-memory cells in the peripheral blood in patients with Graves' disease six months after thyroidectomy remains of immunosuppressive regulatory mechanisms with an increase in the migration activity of immune cells for a long time.

Keywords: Graves' disease, thyroidectomy, regulatory T lymphocytes, memory B cells, target therapy.

For citation: Dudina M.A., Dogadin S.A., Savchenko A.A., Belenyuk V.D., Mankovsky V.A., Borisov A.G. The levels of regulatory T lymphocytes and B cells in patients with graves' disease after thyroidectomy. Doctor.Ru. 2023;22(4):70–76. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-70-76

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Грейвса — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, которое имеет мультифакториальную этиологию, включающую связь аллелей главного комплекса гистосовместимости II класса с нарушением толерантности к антигенам щитовидной железы, которая реализуется под воздействием определенных эпигенетических факторов в виде патологического иммунного ответа с развитием лимфатической инфильтрации тиреоидной паренхимы и продукции аутоантител к различным компонентам тиреоцитов [1]. Главную роль в инициации и развитии аутоиммунного процесса при болезни Грейвса играют специфические иммуноглобулины (Ig) класса G — антитела к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), которые секретируются аутореактивными В-лимфоцитами и могут длительное время циркулировать в периферической крови пациентов с болезнью Грейвса даже после хирургического и радионуклидного лечения [2, 3].

Традиционные методы лечения пациентов с болезнью Грейвса, в т. ч. антиреоридные препараты, хирургическое вмешательство и радиоактивный йод (¹³¹I), практически не изменились за последние 70 лет [4]. Долго считалось, что хирургическое и радионуклидное лечение являются радикальными методами, так как устраняют главную интратиреоидную антигенную детерминанту заболевания — рТТГ — и вызывают стойкий гипотиреоз [5, 6].

Однако, по современным представлениям, гипотиреоз, развившийся после тиреоидэктомии или лечения ¹³¹I у пациентов с болезнью Грейвса, не только приводит к необходимости пожизненной заместительной терапии гормонами щитовидной железы, но и не восстанавливает нарушенную супрессорную функцию регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), дефект которых лежит в основе иммунологической толерантности при гипертиреозе Грейвса [7].

В последнее время все больше исследователей уделяют внимание Treg, их супрессорной функции в отношении антиген-специфической активности хелперных Т-клеток (Th), а также поиску дефектных субпопуляций В-лимфоцитов после использования различных методов лечения заболевания [8, 9]. В то же время остаются неизученными состояние дефекта Treg и связанные с ним патологические субпопуляции В-клеток у пациентов с болезнью Грейвса после устранения органа-мишени и снижения антигенной нагрузки на иммунную систему больных.

Идентификация дефектных Treg и В-клеток в крови людей с болезнью Грейвса после тиреоидэктомии поможет создать специфический, целенаправленный подход, дающий новую возможность достижения иммунологической ремиссии заболевания [10].

Цель исследования — изучить уровни Treg и В-клеток в периферической крови у пациенток с болезнью Грейвса в динамике после тиреоидэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое наблюдательное проспективное когортное открытое контролируемое исследование с участием пациенток с лабораторно подтвержденной болезнью Грейвса. Исследование выполнено на клинических базах ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России — в эндокринологическом центре КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (заведующий — д. м. н., профессор Догадин С.А.) и в лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН» обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера» (заведующий — д. м. н., профессор Савченко А.А.).

В исследование включены 96 пациенток с болезнью Грейвса, средний возраст — 42,86 ± 10,81 года. Наблюдение за ними осуществлялось с 24 мая 2016 года по 25 марта 2021 года.

Критерии включения: женский пол, возраст от 18 до 65 лет, отсутствие отягощенного анамнеза по заболеваниям щитовидной железы у самих больных и у кровных родственников, отсутствие структурных изменений, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы.

Критерии исключения: узловой/многоузловой токсический зоб, беременность, лактация, эндокринная офтальмопатия, наличие инфекционных и аллергических заболеваний, новообразования, системные заболевания соединительной ткани, другие заболевания органов эндокринной системы, острые респираторные и вирусные инфекции, сердечная недостаточность, введение профилактических прививок в течение двух месяцев, предшествующих иммунологическому и гормональному анализу.

Контрольную группу составили 85 здоровых женщин аналогичного возраста без отягощенного анамнеза по заболеваниям щитовидной железы, а также по аутоиммунным заболеваниям у них самих и кровных родственников, без структурных изменений, по данным УЗИ щитовидной железы, на момент включения в исследование.

Верификация диагноза, консервативное лечение тиамазолом, отбор пациенток на оперативное лечение проводились, согласно национальным клиническим рекомендациям¹. Все участницы наблюдались в исследовательском центре с момента дебюта заболевания и получали медикаментозное лечение тиамазолом по стандартной схеме с постепенным переходом на поддерживающую дозу тиреостатика.

Клинико-гормональное и иммунологическое обследование проводилось на фоне стойкого медикаментозного

¹ Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом. Российская ассоциация эндокринологов; 2021. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_versiya_3.0_fin_otredaktirovan_16.05.2021g.pdf (дата обращения — 15.04.2023).

эутиреоза до операции, а также через 1, 3 и 6 месяцев после оперативного лечения.

УЗИ щитовидной железы делали при помощи аппарата Philips iU22 xMatrix (США) с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считался объем щитовидной железы, превышающий 18 мл, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981).

Оперативное лечение производилось на базе II хирургического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (хирург — эндокринолог Маньковский В.А.), объем операции — эпифасциальная тиреоидэктомия. Сразу после операции всем пациенткам назначалась заместительная гормональная терапия левотироксином натрия.

Содержание тиреоидных гормонов определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Architect i1000sr (Abbott Diagnostics, США), референсные показатели: для ТТГ — 0,4–4,0 мЕд/л, свободного тироксина (свТ4) — 9,01–19,05 пмоль/л, свободного трийодтиронина (свТ3) — 2,14–6,42 пмоль/л. Уровень антител к рТТГ оценивался методом иммуноферментного анализа при помощи стандартного набора Medizym T.R.A. (Medipan Diagnostica, Германия), рекомендованная точка разделения — 1,5 мЕд/л, серая зона — 1–1,5 мЕд/л.

Treg и В-клетки в периферической крови исследовали методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции и моноклональных антител (Beckman Coulter, США), меченных FITC (fluorescein-isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X), PC5 (phycoerythrin-cyanin 5), PC7 (phycoerythrin-cyanin 7) и APC (allophycocyanin) в следующих панелях: CD45-FITC/CD127-PE/CD3-ECD/CD25-PC5/CD4-PC7/CD8-APC и CD5-FITC/CD19-ECD/CD45-PC5/CD27-PC7. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [11].

Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [12]. Анализ окрашенных клеток делали на про-

точном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов.

Статистический анализ производили в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoftInc., 2007). Полученные данные описывали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (1-й и 3-й квартили, Q_1 – Q_3), а также в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений от среднего ($M \pm SD$) в случае нормального распределения показателей.

Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий Шапиро — Уилка. Достоверность различий между исследуемыми показателями оценивали по непараметрическому критерию Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test). При сравнении двух связанных групп применяли критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Для оценки значимости различий частот в зависимых группах использовался критерий χ^2 МакНемара. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальными этическими комитетами ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 72/2016 от 09.11.2016) и КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (протокол № 124 от 07.04.2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана продолжительности приема тиамазола у обследуемых пациенток с болезнью Грейвса перед операцией составила 9 (7–11) месяцев. На момент оперативного лечения все они находились в состоянии медикаментозного эутиреоза, но при сохранении высокого титра антител к рТТГ (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Клинико-гормональная характеристика пациенток с болезнью Грейвса в динамике после тиреоидэктомии, Me (Q_1 – Q_3)

Dynamic clinical and hormonal characteristics of female patients with Graves' disease after thyroidectomy, Me (Q_1 – Q_3)

Показатель	Контрольная группа (n = 85)	Пациентки с болезнью Грейвса (n = 96)			
		до операции	через 1 мес после операции	через 3 мес после операции	через 6 мес после операции
Тиреотропный гормон, мЕд/л	1,14 (0,86–1,56)	2,51 (1,56–3,51)*	2,49 (1,33–3,27)*	2,29 (1,34–3,24)*	2,21 (1,15–3,42)*
Свободный трийодтиронин, пмоль/л	4,14 (2,91–5,52)	4,12 (2,51–4,83)	3,43 (2,63–4,81)	3,64 (3,15–4,76)	4,27 (3,25–4,81)
Свободный тироксин, пмоль/л	14,12 (12,41–15,83)	14,27 (11,83–16,24)	15,61 (12,09–17,49)**	14,76 (11,81–16,81)	14,59 (12,76–16,83)
Антитела к рецепторам тиреотропного гормона, МЕ/л	0,21 (0,11–0,35)	14,69 (8,67–19,81)*	3,41 (0,72–5,21)*, #	0,89 (0,68–1,49)*, ##, ^	0,81 (0,59–0,93)*, ###, ^^

Примечания.

- Отличия от контрольной группы статистически значимы: (*) — $p < 0,001$; (**) — $p < 0,01$.
- Отличия от показателей до операции статистически значимы: (#) — $p = 0,011$; (##) — $p = 0,013$; (###) — $p < 0,001$.
- Отличия от показателей через 1 мес после операции статистически значимы: (^) — $p = 0,01$; (^^) — $p = 0,012$.

Notes.

- Statistically significant differences vs. controls: (*) — $p < 0.001$; (**) — $p < 0.01$.
- Statistically significant differences vs. before surgery: (#) — $p = 0.011$; (##) — $p = 0.013$; (###) — $p < 0.001$.
- Statistically significant differences vs. 1 month after surgery: (^) — $p = 0.01$; (^^) — $p = 0.012$.

Медиана титра антител к рТТГ на момент манифестации заболевания составляла 13,42 (10,42–18,27) МЕ/л и статистически значимо не отличалась от значения, установленного при обследовании пациенток в состоянии медикаментозного эутиреоза до оперативного лечения. При этом у женщин с болезнью Грейвса в динамике послеоперационного периода происходило последовательное статистически значимое снижение титра антител к рТТГ.

Следует отметить, что через 6 месяцев после операции содержание антител к рТТГ в крови у больных находилось в референсном диапазоне значений, но оставалось статистически значимо выше контрольных величин.

При изучении уровней Treg (CD3⁺CD4⁺CD127^{Low}CD25^{High}) и В-клеток (CD19⁺) в периферической крови у пациенток с болезнью Грейвса в динамике после тиреоидэктомии выявлены статистически значимые изменения в зависимости от сроков наблюдения в послеоперационном периоде (табл. 2).

Так, если абсолютное количество Treg в крови у пациенток было ниже контрольных значений уже в дооперационном периоде и еще больше понизилось на 6-м месяце после тиреоидэктомии, то процентное содержание этих клеток стало меньше контрольных и исходных показателей только к концу периода наблюдения. Абсолютное и относительное количество CD19⁺-клеток в крови у пациенток с болезнью Грейвса до операции оказалось выше, чем в контрольной группе, но уже через 1–3 месяца снизилось до контрольного уровня и не изменялось до конца периода наблюдения.

В то же время процент CD19⁺CD5⁺- и CD19⁺CD5⁻-клеток у обследованных пациенток в дооперационном периоде был значительно выше, чем у женщин контрольной группы. Содержание CD19⁺CD5⁺-клеток уменьшилось уже через 1 месяц после тиреоидэктомии и сохранялось на уровне контрольных значений.

Процент CD19⁺CD5⁻-клеток через 1 месяц после операции существенно не изменился, но затем снизился до контрольных показателей. Доля CD19⁺CD27⁻-клеток у пациенток с болезнью Грейвса в дооперационном периоде была выше, чем у участниц контрольной группы, через 1 месяц после операции уменьшилась до контрольных значений и оставалась в данном диапазоне до конца наблюдения. В то же время содержание CD19⁺CD27⁺-клеток у больных до операции оказалось сниженным по сравнению со значениями контрольной группы, в период 1–3 месяцев после тиреоидэктомии соответствовало контрольным значениям, но на 6-м месяце после операции вновь понизилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

К тиреоидным аутоантителам, имеющим решающее клиническое значение при болезни Грейвса, относятся антитела к рТТГ [13]. Несмотря на то что при оперативном лечении заболевания вместе с тиреоидной тканью удаляется и основная масса В-лимфоцитов, продуцирующих антитела к рТТГ, уровни последних могут оставаться повышенными в периферической крови достаточно долгое время после операции [14].

Таблица 2 / Table 2

Содержание регуляторных Т-лимфоцитов и В-клеток в крови у пациенток с болезнью Грейвса в динамике после тиреоидэктомии, Ме (Q₁–Q₃)
Regulatory T-cells and B-cells in the blood of patients with Graves' disease after thyroidectomy, Me (Q₁–Q₃)

Показатель	Контрольная группа (n = 85) ₁	Пациентки с болезнью Грейвса (n = 96)				Р
		до операции ₂	через 1 мес после операции ₃	через 3 мес после операции ₄	через 6 мес после операции ₅	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD127 ^{Low} CD25 ^{High} , 10 ⁹ /л	0,07 (0,06–0,12)	0,03 (0,02–0,09)	0,04 (0,02–0,07)	0,04 (0,01–0,07)	0,011 (0,007–0,03)	p _{1–2} = 0,009 p _{1–3} = 0,005 p _{1–4} = 0,047 p _{1–5} < 0,001 p _{2–5} = 0,015 p _{3–5} = 0,033 p _{4–5} = 0,048
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD127 ^{Low} CD25 ^{High} , %	1,56 (0,83–3,10)	1,93 (1,07–3,62)	1,77 (1,04–3,51)	2,64 (0,91–3,76)	0,85 (0,61–1,26)	p _{1–5} = 0,006 p _{2–5} = 0,008 p _{4–5} = 0,045
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,24 (0,22–0,34)	0,39 (0,27–0,49)	0,28 (0,20–0,39)	0,23 (0,11–0,28)	0,25 (0,14–0,34)	p _{1–2} = 0,017
CD19 ⁺ , %	11,21 (9,95–14,62)	15,82 (11,61–21,72)	14,22 (11,68–18,47)	11,13 (7,94–14,14)	11,83 (9,18–13,05)	p _{1–2} < 0,001
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , %	1,77 (1,22–2,61)	2,51 (1,82–3,84)	1,75 (0,53–2,40)	3,43 (1,25–4,32)	1,42 (0,78–2,24)	p _{1–2} = 0,01 p _{2–3} = 0,008
CD19 ⁺ CD5 ⁻ , %	9,45 (8,12–11,01)	13,43 (8,92–17,56)	13,45 (10,43–15,78)	9,21 (5,92–9,97)	9,41 (7,63–11,92)	p _{1–2} = 0,002 p _{1–3} = 0,033
CD19 ⁺ CD27 ⁻ , %	8,01 (5,95–11,45)	13,54 (9,37–19,34)	10,93 (5,98–14,27)	10,06 (4,84–11,64)	9,32 (6,67–10,61)	p _{1–2} < 0,001 p _{2–3} = 0,022 p _{2–4} = 0,035
CD19 ⁺ CD27 ⁺ , %	3,21 (2,13–4,42)	2,36 (1,84–3,32)	3,12 (1,73–4,73)	2,23 (1,39–3,72)	2,16 (1,45–2,81)	p _{1–2} = 0,022 p _{1–5} = 0,029

Исходно высокое содержание антител к рТТГ у пациенток с болезнью Грейвса свидетельствует о том, что ликвидация отрицательных влияний гипертиреоза на иммунную систему не обеспечивает восстановление системы иммунорегуляции. Кроме того, следует подчеркнуть, что выявленный повышенный титр общей фракции антител к рТТГ у пациенток с болезнью Грейвса через 6 месяцев после оперативного лечения может содержать иммуноглобулины, блокирующие стимулирующий эффект ТТГ, и тем самым принимать участие в развитии гипотиреоза [15].

Но в то же время некоторые авторы отмечают, что рецидив после субтотальной резекции щитовидной железы может быть связан с сохранением достаточного объема паренхимы, способной реагировать на стимулирующие антитела к рТТГ, и достаточного количества лимфоцитов, способных продолжать иммунную атаку [16]. Однако настоящее исследование демонстрирует, что даже после тиреоидэктомии и радикального устранения очага продукции специфического антигена заболевания — рТТГ — сохраняется пониженный системный уровень Treg, который может определять их низкий потенциал в дальнейшей реализации супрессорной функции.

Интерес к Treg при болезни Грейвса как основной популяции клеток периферической крови, способной подавлять аутоиммунный процесс, не угасает уже многие годы [9, 17]. В частности, показано, что CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg являются иммуносупрессивной фракцией Th-клеток, которые снижают активность иммунной атаки к собственным антигенам при болезни Грейвса, секретируя такие иммуносупрессивные цитокины, как интерлейкин 10 и трансформирующий фактор роста β, ингибируя антиген-презентирующие клетки и супрессируя секрецию интерлейкина 2 [18, 19].

Нормальное абсолютное и относительное количество Treg у пациенток с болезнью Грейвса до и в течение трехмесячного периода наблюдения после операции, вероятно, отражает долгосрочное иммуномодулирующее влияние консервативной терапии тиамазолом и ликвидацию отрицательного действия гипертиреоза на дефект Treg.

Полученные нами результаты демонстрируют, что у женщин с болезнью Грейвса уже в дооперационном периоде было снижено абсолютное количество Treg, тогда как процентное содержание клеток в этот период примерно соответствовало контрольным значениям. Можно предположить, что подобное соотношение абсолютного и относительного количества Treg характеризует повышенный уровень миграции Т-клеток при сохранении их субпопуляционного состава. При этом через 6 месяцев после тиреоидэктомии на фоне еще более выраженного понижения абсолютного количества Treg выявлялось снижение процента этих клеток. Необходимо отметить, что уменьшение содержания Treg в крови пациенток с болезнью Грейвса в этот период обследования совпадает с минимальной концентрацией аутоантител к рТТГ.

Более ранние исследования показали, что при болезни Грейвса дефект Treg проявляется не только в снижении числа этих клеток в периферической крови, но и в нарушении их функции, о чем свидетельствуют высокие уровни общей популяции Th-клеток (CD3⁺CD4⁺) и активированных Th-клеток (CD3⁺CD4⁺CD25⁺) у пациентов с болезнью Грейвса с длительностью медикаментозного эутиреоза более 12 месяцев [20]. Тем не менее в настоящем исследовании установлено снижение активности аутоиммунного процесса у пациенток с болезнью Грейвса при пониженном уровне Treg в крови, что, по-видимому, связано с реализацией

супрессорной функции данной фракции Т-клеток после их миграции из периферического кровотока.

Известно, что В-лимфоциты играют основную роль в реализации аутоиммунных процессов в иммунопатогенезе болезни Грейвса [1, 2, 21]. У пациенток с болезнью Грейвса до операции абсолютное и относительное количество В-клеток в крови было выше, чем у женщин контрольной группы.

Данное повышение определяется за счет высоких уровней двух основных субпопуляций: В1- (CD19⁺CD5⁺) и В2-клеток (CD19⁺CD5⁻). В то же время при исследовании содержания наивных В-клеток (CD19⁺CD27⁻) и В-лимфоцитов памяти (CD19⁺CD27⁺) обнаружено, что высокий уровень общих В-лимфоцитов в дооперационном периоде у пациенток с болезнью Грейвса определялся за счет наивных В-клеток, тогда как количество В-лимфоцитов памяти было сниженным.

Уже через 1 месяц после операции (и до конца периода наблюдения) содержание общих В-лимфоцитов у обследованных больных соответствовало контрольным значениям, но при отсутствии полной нормализации субпопуляционного состава В-клеток. Так, повышение доли В2-лимфоцитов у больных сохранялось и через 1 месяц после тиреоидэктомии и только затем снизилось до контрольных значений.

В то же время процент В1-клеток у пациенток с болезнью Грейвса нормализовался уже через 1 месяц после операции и сохранялся на контрольном уровне до конца периода наблюдения. Содержание наивных В-лимфоцитов восстанавливалось на 1-м месяце наблюдения и оставалось в диапазоне контрольных значений через 6 месяцев после операции. Однако относительное количество В-клеток памяти в крови пациенток с болезнью Грейвса через 1 и 3 месяца после операции соответствовало контрольным значениям, тогда как на 6-м месяце после тиреоидэктомии вновь оказалось пониженным, как в дооперационном периоде.

Необходимо отметить, что при ряде иммунопатологических состояний именно с В1-клетками связывают инициацию и поддержание аутоиммунных процессов [22, 23]. Однако при болезни Грейвса в качестве тиреоид-стимулирующих аутоантител выступают IgG, которые синтезируются плазматическими клетками, дифференцируемыми из В2-лимфоцитов [3, 24]. В связи с этим сохранение повышенного уровня В2-клеток через 1 месяц после операции характеризует сохранность иммунных механизмов, поддерживающих активность аутоиммунного процесса. Через 3 месяца после операции количество В2-клеток нормализовалось.

Однако через 6 месяцев после тиреоидэктомии у пациенток на фоне нормализации уровней В1- и В2-клеток выявлялось снижение количества В-клеток памяти, что может быть связано как с долгосрочной активацией их миграционной способности, так и с развитием иммуносупрессивного состояния вследствие ингибирования аутоиммунного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После тиреоидэктомии, в послеоперационном периоде, у пациенток с болезнью Грейвса на фоне снижения концентрации аутоантител к рТТГ в крови сохранялось низкое абсолютное и относительное количество Treg. Более того, через 6 месяцев после тиреоидэктомии содержание Treg в крови у обследованных уменьшилось по сравнению с исходным (до операции) уровнем.

Повышенное до операции количество большинства субпопуляций В-лимфоцитов у пациенток с болезнью Грейвса восстановилось уже через 3 месяца после тиреоидэктомии.

Однако исходно пониженное содержание В-клеток памяти наблюдалось и через 6 месяцев после операции. В целом можно заключить, что активность аутоиммунного процесса при болезни Грейвса после тиреоидэктомии уменьшается,

но при сохранении у больных в течение длительного времени (не менее 6 месяцев) регуляторных механизмов иммуносупрессивного состояния с повышением миграционной активности клеток иммунной системы.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Дудина М.А. — отбор, обследование и лечение пациенток, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Догадин С.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Савченко А.А. — разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных, внесение в рукопись существенных исправлений с целью повышения научной ценности; Беленюк В.Д. — подготовка клинического материала для иммунологического исследования, обработка и интерпретация данных; Маньковский В.А. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи; Борисов А.Г. — обработка и интерпретация данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Dudina, M.A. — selection, examination and treatment of patients, statistics, data analysis and interpretation, writing the text of the manuscript; Dogadin, S.A. — study design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Savchenko, A.A. — concept and study design, statistics, making significant corrections to the manuscript in order to increase the scientific value; Belenyuk, V.D. — preparation of clinical material for immunological research, processing and interpretation of data; Mankovsky, V.A. — selection, examination and treatment of patients, literature review; Borisov, A.G. — data processing and interpretation.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Этическое утверждение / Ethics approval

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальными этическими комитетами ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 72/2016 от 09.11.2016) и КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (протокол № 124 от 07.04.2016).

All studies conducted with public awareness and in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The study protocol was reviewed and approved by the local ethics committees of Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (protocol No. 72/2016 of 09.11.2016) and Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital (protocol No. 124 of 04.07.2016).

Об авторах / About the authors

Дудина Маргарита Андреевна / Dudina, M.A. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-эндокринолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница». 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4854-1926. <http://orcid.org/0000-0002-2776-927X>. E-mail: margo85_@bk.ru
Догадин Сергей Анатольевич / Dogadin, S.A. — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; заведующий эндокринологическим центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; главный внештатный эндокринолог Минздрава Красноярского края. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а. eLIBRARY.RU SPIN: 4803-3756. <https://orcid.org/0000-0002-1709-466X>. E-mail: sadogadin@gmail.com

Савченко Андрей Анатольевич / Savchenko, A.A. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физиологии имени профессора А.Т. Шоники, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3132-8260. <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>. E-mail: aasavchenko@yandex.ru
Беленюк Василий Дмитриевич / Belenyuk, V.D. — к. б. н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 6195-6630. <http://orcid.org/0000-0003-2848-0846>. E-mail: dyh.88@mail.ru

Маньковский Владимир Анатольевич / Mankovsky, V.A. — хирург-эндокринолог 2-го хирургического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница». 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а. eLIBRARY.RU SPIN: 9283-7490. <http://orcid.org/0000-0002-4328-8054>. E-mail: manvlad@inbox.ru

Борисов Александр Геннадьевич / Borisov, A.G. — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 9570-2254. <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>. E-mail: 2410454@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhou F., Wang X., Wang L., Sun X. et al. Genetics, epigenetics, cellular immunology, and gut microbiota: emerging links with Graves' disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;9:794912. DOI: 10.3389/fcell.2021.794912
2. Lang B.H.H., Woo Y.C., Chiu K.W.H. Two-year outcomes of single-session high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment in persistent or relapsed Graves' disease. *Eur. Radiol.* 2019;29(12):6690–8. DOI: 10.1007/s00330-019-06303-8
3. Cao Y., Zhao X., You R., Zhang Y. et al. CD11c+ B cells participate in the pathogenesis of Graves' disease by secreting thyroid autoantibodies and cytokines. *Front. Immunol.* 2022;13:836347. DOI: 10.3389/fimmu.2022.836347

4. Francis N., Francis T., Lazarus J.H., Okosieme O.E. Current controversies in the management of Graves' hyperthyroidism. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* 2020;15(3):159–69. DOI: 10.1080/17446651.2020.1754192
5. Furmaniak J., Sanders J., Sanders P., Li Y. et al. TSH receptor specific monoclonal autoantibody K1-70TM targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy — results from a phase I clinical trial. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2022;96(6):878–87. DOI: 10.1111/cen.14681
6. Анкудинов А.С., Калягин А.Н., Мунир А.Р., Виджарагхан Г. Влияние L-тироксина на липидный профиль пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне гипотиреоза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;2:30–5. Ankudinov A.S., Kalyagin A.N.,

- Muneer A.R., Vijayaraghavan G. L-thyroxine influence on lipid profile of patients with ischemic heart disease on the background of hypothyroidism. *Siberian Medical Review*. 2020;2:30–5. (in Russian). DOI: 10.20333/2500136-2020-2-30-35
7. Hamilton L.O.W., Lim A.E., Clark L.J. Total thyroidectomy for Graves' disease — what do our patients think? A qualitative cohort study to evaluate the surgical management of Graves' disease. *Surgeon*. 2020;18(4):193–6. DOI: 10.1016/j.surge.2019.09.005
8. Zhang X., Olsen N., Zheng S.G. The progress and prospect of regulatory T cells in autoimmune diseases. *J. Autoimmun*. 2020;111:102461. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102461
9. Lane L.C., Cheetham T.D., Perros P., Pearce S.H.S. New therapeutic horizons for Graves' hyperthyroidism. *Endocr. Rev*. 2020;41(6):873–84. DOI: 10.1210/edrv/bnaa022
10. Bartalena L., Piantanida E., Gallo D., Ippolito S. et al. Management of Graves' hyperthyroidism: present and future. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab*. 2022;17(2):153–66. DOI: 10.1080/17446651.2022.2052044
11. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестицветного цитофлуориметрического анализа. *Медицинская иммунология*. 2015;17(1):19–26. Kudryavtsev I.V., Subbotovskaya A.I. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Medical Immunology*. 2015;17(1):19–26. (in Russian). DOI: 10.15789/1563-0625-2015-1-19-26
12. Sutherland D.R., Ortiz F., Quest G., Illingworth A. et al. High-sensitivity 5-, 6-, and 7-color PNH WBC assays for both Canto II and Navios platforms. *Cytometry B Clin. Cytom*. 2018;94(4):637–51. DOI: 10.1002/cyto.b.21626
13. Nalla P., Young S., Sanders J., Carter J. et al. Thyrotrophin receptor antibody concentration and activity, several years after treatment for Graves' disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2019;90(2):369–74. DOI: 10.1111/cen.13908
14. El Kawkgi O.M., Ross D.S., Stan M.N. Comparison of long-term antithyroid drugs versus radioactive iodine or surgery for Graves' disease: a review of the literature. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2021;95(1):3–12. DOI: 10.1111/cen.14374
15. Kahaly G.J., Diana T., Olivo P.D. TSH receptor antibodies: relevance & utility. *Endocr. Pract*. 2020;26(1):97–106. DOI: 10.4158/EP-2019-0363
16. Maurer E., Maschuw K., Reuss A., Zieren H.U. et al. Total versus near-total thyroidectomy in Graves disease: results of the randomized controlled multicenter TONIG-trial. *Ann. Surg*. 2019;270(5):755–61. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003528
17. Qin J., Zhou J., Fan C., Zhao N. et al. Increased circulating Th17 but decreased CD4⁺Foxp3⁺ Treg and CD19⁺CD1d^{hi}CD5⁺ Breg subsets in new-onset Graves' disease. *Biomed. Res. Int*. 2017;2017:8431838. DOI: 10.1155/2017/8431838
18. Zhang R., Miao J., Zhu P. Regulatory T cell heterogeneity and therapy in autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev*. 2021;20(5):102715. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102715
19. Liu H.Y., Shi Z.Y., Fan D., Zhang S.X. et al. Absolute reduction in peripheral regulatory T cells in patients with Graves' disease and post-treatment recovery. *Mol. Immunol*. 2022;144:49–57. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.02.004
20. Дудина М.А., Догадин С.А., Савченко А.А., Беленюк В.Д. Фенотипический состав Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Грейвса при консервативной терапии тиамазолом. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(6):39–49. Dudina M.A., Dogadin S.A., Savchenko A.A., Belenyuk V.D. T-lymphocytes phenotypic composition of peripheral blood in patients with Graves' disease undergoing conservative therapy with thiamazole. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):39–49. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12812
21. Segundo C., Rodríguez C., García-Poley A., Aguilar M. et al. Thyroid-infiltrating B lymphocytes in Graves' disease are related to marginal zone and memory B cell compartments. *Thyroid*. 2001;11(6):525–30. DOI: 10.1089/105072501750302813
22. Morris G., Puri B.K., Olive L., Carvalho A.F. et al. Emerging role of innate B1 cells in the pathophysiology of autoimmune and neuroimmune diseases: association with inflammation, oxidative and nitrosative stress and autoimmune responses. *Pharmacol. Res*. 2019;148:104408. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104408
23. She Z., Li C., Wu F., Mao J. et al. The role of B1 cells in systemic lupus erythematosus. *Front. Immunol*. 2022;28(13):814857. DOI: 10.3389/fimmu.2022.814857
24. Smith M.J., Rihanek M., Coleman B.M., Gottlieb P.A. et al. Activation of thyroid antigen-reactive B cells in recent onset autoimmune thyroid disease patients. *J. Autoimmun*. 2018;89:82–9. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.12.001

Поступила / Received: 07.11.2022

Принята к публикации / Accepted: 03.02.2023

Ревматологические маски гипотиреоза

Д.Ю. Михалкова ✉, А.В. Витебская

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: продемонстрировать клинические случаи гипотиреоза у подростков, манифестировавшего под масками ревматических заболеваний.

Основные положения. Представлены случаи гипотиреоза, потребовавшие дифференциальной диагностики с системной красной волчанкой (СКВ) и ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Описано течение тиреоидной артропатии.

Заключение. Для гипотиреоза характерны неспецифические проявления (слабость, отеки), также типичные для СКВ и ЮИА; для диагностики необходимо исследование тиреоидных гормонов. При сохранении суставного синдрома на фоне компенсации гипотиреоза требуется повторная дифференциальная диагностика тиреоидной артропатии и ЮИА.

Ключевые слова: подростки, гипотиреоз, юношеский артрит, системная красная волчанка, тиреоидная артропатия.

Для цитирования: Михалкова Д.Ю., Витебская А.В. Ревматологические маски гипотиреоза. Доктор.Ру. 2023;22(4):77–83. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-77-83

Rheumatological Masks of Hypothyroidism

D.Yu. Mikhalkova ✉, A.V. Vitebskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119992

ABSTRACT

Aim: To demonstrate clinical cases of hypothyroidism in adolescents manifested under the guises of rheumatic diseases.

Key points. We presented the cases of hypothyroidism which required differential diagnostics with systemic lupus erythematosus (SLE) and juvenile idiopathic arthritis (JIA). Thyroid arthropathy course is demonstrated.

Conclusion. Hypothyroidism is characterized by nonspecific symptoms (weakness, oedema) which are also typical for SLE and JIA; thyroid hormones measurement for diagnostics is necessary. If joint syndrome remains in spite of hypothyroidism compensation repeated differential diagnostics of thyroid arthropathy and JIA is required.

Keywords: adolescents, hypothyroidism, juvenile arthritis, systemic lupus erythematosus, thyroid arthropathy.

For citation: Mikhalkova D.Yu., Vitebskaya A.V. Rheumatological masks of hypothyroidism. Doctor.Ru. 2023;22(4):77–83. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-77-83

ВВЕДЕНИЕ

Гипотиреоз, полная или частичная недостаточность секреции тиреоидных гормонов, является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, которое может манифестировать в любом возрасте [1–3].

Многообразие симптомов гипотиреоза и их влияние на общее состояние пациента существенно затрудняют диагностический поиск. При манифестации гипотиреоза обычно ярко выражены утомляемость, слабость, сонливость, выпадение волос, отечность пальцев рук и ног, что также может наблюдаться при системной красной волчанке (СКВ). Серозиты (перикардит, плеврит, перитонит) типичны как для манифестного гипотиреоза, так и для ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и СКВ. Общие для гипотиреоза и ЮИА клинические проявления — миалгии и артралгии, появление отечности в области суставов и утренняя скованность в движениях [2–4]¹.

Схожесть клинических проявлений может приводить к поздней постановке диагноза, когда гипотиреоз долгое время остается нераспознанным под маской ревматического заболевания [5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Девочка Е. с 13 лет стала замечать интенсивное выпадение волос, постепенное увеличение массы тела, несмотря на ограничения в питании, слабость при физической нагрузке и вялость в течение дня. В 16 лет 6 месяцев с жалобами на нарастание массы тела и боли за грудиной девочку впервые обследовали по месту жительства (м/ж). Выявлены снижение уровня гемоглобина, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), выраженная синусовая брадикардия (табл. 1). При эхокардиографии (ЭхоКГ) впервые обнаружен гидроперикард (расчетный объем выпота — 300 мл), в связи с чем в 16 лет 7 месяцев пациентка была госпитализирована в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу с подозрением на СКВ.

При первичном осмотре обращали на себя внимание избыток массы тела (рост — 155 см, масса — 63 кг), выраженный отечный синдром (пастозность лица, отеки стоп и кистей), суставной синдром в виде умеренной болезненности при движении мелких суставов, гиперемии над суставами пальцев рук и ног. Лабораторно зафиксированы признаки анемии средней тяжести, повышение СОЭ и уровня креатинина, креатинфосфо-

✉ Михалкова Дарья Юрьевна / Mikhalkova, D.Yu. — E-mail: darmymed@yandex.ru

¹ Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации. Ассоциация детских ревматологов; 2021. 230 с.

киназы (КФК) — выше 13 верхних границ нормы (ВГН), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — выше 2 ВГН (см. табл. 1).

По результатам обследования на маркеры системных заболеваний убедительные данные в пользу течения СКВ не получены: антитела к двуспиральной ДНК — 9,1 МЕ/мл (норма — 0–25 МЕ/мл), антинуклеарный фактор — 1,2 (менее 1 — норма; 1–1,2 — серая зона; выше 1,2 — положительный результат).

По данным ЭхоКГ, подтвержден перикардит, рентгенографически отмечались сглаженность и округление дуг сердца, патологические изменения легких отсутствовали. В связи с жалобами на нарушение менструального цикла (менархе в 14 лет, регулярный цикл до 16 лет) проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза — выявлена свободная жидкость в позадиматочном пространстве. В неврологическом статусе — легкая атаксия и головокружение в позе Ромберга. Рентгенографически обнаружено отставание костного возраста (14 лет при паспортном 16 лет).

С целью дифференциальной диагностики отечного синдрома впервые было проведено исследование гормональных показателей: наблюдались выраженное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) — до 489,2 мкМЕ/мл (норма — 0,5–3,5 мкМЕ/мл), а также титра антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) до 300 МЕ/мл (норма — 0–60 МЕ/мл), снижение содержания свободных фракций тироксина (свТ4) до 0,01 пмоль/л (норма — 11–23 пмоль/л) и трийодтиронина (свТ3) до 1,74 пмоль/л (норма — 3,1–6,8 пмоль/л). При УЗИ объем щитовидной железы — 3,8 мл, железа неоднородной структуры.

На основании результатов обследования диагностирован манифестный первичный гипотиреоз вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ), начата заместительная терапия левотироксином натрия в стартовой дозе 100 мкг/сут, через неделю доза увеличена до 125 мкг/сут.

Через 2 недели от начала терапии на момент госпитализации в Университетскую детскую клиническую больницу (УДКБ) Сеченовского Университета отеки значительно уменьшились, за счет чего масса тела пациентки снизилась на 3,2 кг, уменьшился и размер стоп (потребовалась обувь на 1,5 размера меньше), нормализовалась частота сердечных сокращений (ЧСС).

Сохранялись проявления гипотиреоза: бледность, желтушность и сухость кожных покровов, пастозность конечностей, запоры. Несмотря на положительную динамику гормональных показателей на фоне проводимого лечения, выявлены гипохромная анемия средней тяжести (уровень гемоглобина — 82 г/л, эритроциты — $2,91 \times 10^{12}$), легкая степень лейкопении ($2,4 \times 10^9$) и тромбоцитопения (174×10^9), увеличение СОЭ (53 мм/ч), гиперхолестеринемия, повышение активности печеночных трансаминаз (см. табл. 1).

В связи с жалобами пациентки на хронические запоры проведено УЗИ брюшной полости, при котором найдены признаки диффузных изменений структуры печени и поджелудочной железы, метеоризм. Гастроэнтеролог рекомендовал прием осмотических слабительных, однако на фоне продолжающегося приема левотироксина натрия стул стал регулярным, и симптоматическая терапия не потребовалась. Через месяц от начала терапии самостоятельно нормализовался менструальный цикл.

Через 1,5 месяца от начала лечения в связи со снижением концентрации ТТГ менее целевого диапазона доза левотироксина натрия была уменьшена, отмечена тенденция к нормализации биохимических и гормональных показателей (см. табл. 1), по данным ЭхоКГ, объем перикардального выпота постепенно уменьшился и стал клинически незначимым, неврологические симптомы не отмечались.

На фоне расширения физической активности в этот период пациентка впервые предъявила жалобы на боли в коленных суставах при незначительной нагрузке. Девочку

Таблица 1 / Table 1

Результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентки Е.

Laboratory and instrumental test results for patient E.

Возраст (длительность терапии)	Левотироксин натрия, мкг/сут	Масса тела, кг (ИМТ, кг/м ² ; SDS ИМТ)	ТТГ, мкМЕ/мл (N 0,5–3,5 мкМЕ/мл)	свТ4, пмоль/л (N 11–23 пмоль/л)	Гемоглобин, г/л (N 120–140 г/л)	Эритроциты, $10 \times 12/л$ (N 4,0–5,2)	СОЭ, мм/ч (N 0–20 мм/ч)	АЛТ, ед/л (N 7–34 ед/л)	АСТ, ед/л (N 8–45 ед/л)	Креатинин, мкмоль/л (N 58–110 мкмоль/л)	КФК, ед/л (N 26–145 ед/л)	ЛДГ, ед/л (N 110–247 ед/л)	Холестерин, ммоль/л (N < 5 ммоль/л)	ЧСС, уд/мин
16 лет 6 мес	–	–	–	–	91	–	50	–	–	–	–	–	–	49
16 лет 7 мес	–	63 (26,2; +1,40)	489,2	0,01	90	2,99	90	46	85	118	1932	510	–	45
16 лет 8 мес (2 нед)	100–125	59,8 (25,05; +1,36)	11,0	17,2	82	2,91	53	88	47	80	564	414	5,16	65
16 лет 8 мес (1,5 мес)	100	59,5 (24,93; +1,10)	0,1	16,3	105	3,60	18	62	50	71	–	–	4,12	86
17 лет (5 мес)	75	55,7 (23,06; +0,77)	1,3	13,6	131	4,92	11	10	18	–	–	–	5,41	78

Примечание. Здесь и в таблице 2: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, свТ4 — свободный тироксин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТТГ — тиреотропный гормон, ЧСС — частота сердечных сокращений, N — норма.

проконсультировал ревматолог. По результатам лабораторных исследований, патологических изменений не было: уровни IgA — 1,28 г/л (норма — 0,7–4,0 г/л), IgM — 0,79 г/л (норма — 0,4–2,3 г/л), IgG — 9,1 г/л (норма — 7–16 г/л), концентрация С-реактивного белка не повышена. При УЗИ коленных суставов выявлены признаки неярко выраженного синовита с обеих сторон.

Таким образом, по результатам обследования и наблюдения, диагностированы осложнения первичного гипотиреоза, развившегося вследствие ХАИТ: гидроперикард, анемия средней тяжести, дислипидемия, реактивный гепатит, вторичный запор, дисфункция яичников пубертатного периода, тиреоидная артропатия.

Через 5 месяцев от начала лечения у пациентки нормализовалась масса тела, восстановилась работоспособность, однако при длительной физической нагрузке сохранялись периодические боли в суставах. Лабораторно уровни тиреоидных гормонов, показатели общеклинического и биохимического анализов крови нормализовались, картина ЭхоКГ соответствовала норме (см. табл. 1).

Исход. При повторных амбулаторных консультациях в 17,5–19 лет отмечена высокая приверженность к терапии. Пациентка постоянно принимает левотироксин натрия, каждые 6 месяцев проходит лабораторные исследования содержания ТТГ и свТ4. Боли в суставах не беспокоят. В зависимости от изменений массы тела потребность пациентки в левотироксине натрия за период наблюдения колебалась в пределах 75–100 мкг/сут.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка М. в возрасте 16 лет стала отмечать прогрессирующую слабость и утомляемость в течение дня, сопровождавшиеся постоянной сонливостью, апатией и снижением внимания во время занятий, появлялась припухлость голеностопных суставов и боль в ногах при физической нагрузке.

В 17 лет девочка впервые консультирована ревматологом по м/ж с жалобами на появление сильной отечности лица, несмотря на ограничение объема выпиваемой жидкости, и болезнен-

ность в правом коленном суставе. При осмотре отмечались одутловатость лица, уплотнение мышц голени и предплечий.

По результатам лабораторных исследований, выявлены признаки анемии легкой степени, гиперхолестеринемия, увеличение концентрации КФК выше 2 ВГН (табл. 2) при нормальном уровне ревматоидного фактора (РФ) 2,4 МЕ/мл (норма — 0–14 МЕ/мл) и погранично повышенном уровне антитрептолизина О (АСЛ-О) 205,4 ед/л (норма — до 200 ед/л).

Иммунологическим методом обнаружены положительные IgM к *Mycoplasma pneumonia* и увеличенный до 153,14 ед/л уровень IgG (норма — 0–22 ед/л). При УЗИ коленных суставов найдены признаки синовита с незначительным количеством жидкости в полости суставов.

На основании полученных данных был диагностирован реактивный олигоартрит, серонегативный по РФ, вероятно, протекающий на фоне микоплазменной инфекции. Назначена симптоматическая терапия джозамицином, диклофенаком, однако при повторном исследовании на фоне лечения сохранялось повышение содержания КФК и АСЛ-О, появилось незначительное увеличение активности печеночных трансаминаз (см. табл. 2).

В 17 лет 3 месяца больную М. госпитализировали по м/ж. При обследовании сохранялись признаки анемии, гиперхолестеринемии и прогрессирующее повышение концентрации КФК, зафиксировано незначительное увеличение уровня ЛДГ и СОЭ (см. табл. 2). При электрокардиографии (ЭКГ) выявлена функциональная кардиомиопатия (миграция водителя ритма, изменение проведения по сегменту ST-T). При осмотре неврологом отмечен миотонический синдром. При УЗИ признаки синовита в коленных суставах не обнаружены.

Несмотря на недостаточное количество данных, был установлен диагноз ювенильного идиопатического полиартрита, серонегативного по РФ, активность 1 ст. В связи с отсутствием эффекта от симптоматического лечения рекомендована иммуносупрессивная терапия (сульфасалазин), но пациентка препарат не принимала.

В 17 лет 5 месяцев больную впервые госпитализировали в педиатрическое отделение УДКБ с жалобами на отечность

Таблица 2 / Table 2

Результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентки М.
Laboratory and instrumental test results for patient M.

Возраст (длительность терапии)	Левотироксин натрия, мкг/сут	Масса тела, кг (ИМТ, кг/м ² ; SDS ИМТ)	ТТГ, мкМЕ/мл (N 0,5–3,5 мкМЕ/мл)	св Т4, пмоль/л (N 11–23 пмоль/л)	Гемоглобин, г/л (N 120–140 г/л)	Эритроциты, 10 × 12/л (N 4,0–5,2)	СОЭ, мм/ч (N 0–20 мм/ч)	АЛТ, ед/л (N 7–34 ед/л)	АСТ, ед/л (N 8–45 ед/л)	КФК, ед/л (N 26–145 ед/л)	ЛДГ, ед/л (N 110–247 ед/л)	Холестерин, ммоль/л (N < 5 ммоль/л)	ЧСС, уд/мин	Объем щитовидной железы, см ³
17 лет	–	–	–	–	109	3,86	–	24	37	304,5	237,8	6,82	–	–
17 лет 1 мес	–	–	–	–	–	–	–	43,1	64,7	446,3	–	–	66	–
17 лет 3 мес	–	–	–	–	101	–	25	26,3	44,3	796,4	318,7	6,4	51	–
17 лет 5 мес (до лечения)	–	66; (27,83; +1,92)	581	< 3,9	100	3,59	29	52	84	794	–	7,76	43	36,2
17 лет 5 мес (2 нед)	100– 125	64; (26,99; +1,74)	–	9,9	91	3,37	41	37	20	301	417	6,99	73	–
17 лет 8 мес (3 мес)	100	64,1; (26,85; +1,7)	0,6	15,2	119	4,25	17	19	23	–	–	4,79	98	14,0

лица и конечностей, повышенную утомляемость, слабость и вялость, сонливость, отсутствие аппетита, ухудшение памяти. При первичном осмотре отмечались избыток массы тела (рост — 154 см, масса — 66 кг), отеки (пастозность лица, голеней, стоп), сухость кожных покровов с элементами гиперкератоза над локтевыми суставами, суставной синдром представлен сглаженностью контуров голеностопных, коленных, межфаланговых суставов стоп и кистей, при пальпации болезненность отсутствовала, движения в суставах сохранялись в полном объеме. С учетом клинико-анамнестических данных и прогрессирования суставного синдрома заподозрено течение дерматомиозита и ЮИА.

При обследовании выявлены анемия легкой степени, увеличение СОЭ, выраженная гиперхолестеринемия, повышение активности печеночных трансаминаз выше 1,5 ВГН, уровень КФК выше 5,5 ВГН (см. табл. 2). На ЭКГ зафиксированы выраженная брадикардия с синусовой аритмией, признаки снижения общей активности миокарда вследствие диффузного нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков.

С целью дифференциальной диагностики впервые проведено исследование гормональных показателей: обнаружены повышение уровня ТТГ до 581 мкМЕ/мл (норма — 0,5–3,5 мкМЕ/мл), снижение уровня свТ4 менее 3,9 пмоль/л (норма — 11–23 пмоль/л), повышенный титр АТ-ТПО — 516 МЕ/мл (норма — 0–60 МЕ/мл).

На основании полученных клинико-анамнестических и лабораторных данных установлен диагноз манифестного первичного гипотиреоза вследствие ХАИТ, назначена заместительная терапия левотироксином натрия. При дообследовании, по данным УЗИ щитовидной железы, выявлены признаки диффузных изменений, типичные для ХАИТ, с увеличением суммарного объема железы более чем в 2 раза относительно возрастной нормы, составляющей до 15 см³ (см. табл. 2); по результатам ЭхоКГ, диагностирован гидроперикард с незначительным количеством жидкости.

Таким образом, при обследовании диагностированы осложнения первичного гипотиреоза, развившегося вследствие ХАИТ: гидроперикард, тиреоидная артропатия, миопатия, анемия легкой степени, дислипидемия. Однако, несмотря на основной диагноз первичного гипотиреоза, параллельное течение реактивного артрита не исключалось, что потребовало наблюдения.

Через 2 недели от начала заместительной терапии отмечалась существенная положительная динамика за счет улучшения самочувствия девочки, снижения массы на 2 кг вследствие купирования отека, нормализации ЧСС. Лабораторно сохранялись признаки анемии легкой степени, увеличение СОЭ, повышенный уровень КФК; нормализовались показатели печеночных трансаминаз; концентрации тиреоидных гормонов имели тенденцию к нормализации (свТ4 — 9,9 пмоль/л, свТ3 — 3,4 пмоль/л), в связи с чем доза левотироксина натрия была увеличена до 125 мкг/сутки (см. табл. 2).

Девочку повторно осмотрел ревматолог, который отметил положительную динамику суставного синдрома, в связи с чем диагноз дерматомиозита и ЮИА стал маловероятен, однако нельзя было полностью отрицать наличие у пациентки реактивного артрита микоплазменной этиологии, ей рекомендовали симптоматическую терапию при появлении болезненности в суставах.

При повторном обследовании через 3 месяца от начала лечения девочку беспокоили приступы сердцебиения. При осмотре избыток массы тела сохранен, отеки и суставной синдромы не выявлены. Лабораторных признаков ане-

мии и дислипидемии не было, гормональные показатели находились в пределах целевого диапазона, но с тенденцией к гипертиреозу (уровень ТТГ — 0,6 МЕ/мл) (см. табл. 2). По данным ЭКГ, синусовый ритм со склонностью к тахикардии. При УЗИ отмечена нормализация объема щитовидной железы (см. табл. 2). С учетом жалоб и результатов исследований доза левотироксина натрия была уменьшена до 88 мкг/сут.

Исход. Пациентка проживает в другом регионе, но она неоднократно обращалась на консультацию в возрасте 19,5 года (через 2,5 года от начала заместительной терапии) с жалобами на изменения в анализах и нарушение менструального цикла, что сама связывала со снижением массы тела на фоне диеты. При осмотре массо-ростовые показатели соответствовали нормальным значениям (рост — 155 см, масса — 60 кг, ИМТ — 25,97 кг/м²), при пальпации и по данным УЗИ щитовидная железа не увеличена (15 мл при норме до 18 мл).

На момент консультации девушка принимала левотироксин натрия в дозе 88 мкг/сутки. У нее оказалась сниженной концентрация ТТГ (0,02 МЕ/мл) при нормальном значении свТ4 (13,4 пмоль/л). Изменения в состоянии пациентки расценены как следствие передозировки левотироксина натрия на фоне снижения массы тела. Доза препарата была уменьшена до 75 мкг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипотиреоз может развиваться при поражении самой щитовидной железы (первичный) или при нарушении секреции ТТГ гипофизом (вторичный) [1–3]. Вторичный гипотиреоз встречается довольно редко, а популяционные показатели первичного гипотиреоза у детей меняются в зависимости от возраста. В раннем детском возрасте превалирует врожденный первичный гипотиреоз [6]. В подростковом возрасте на первое место выходит приобретенный первичный гипотиреоз, который может возникнуть вследствие аутоиммунного поражения щитовидной железы (ХАИТ), а также после медицинских манипуляций (ятрогенный гипотиреоз).

Согласно результатам отечественных исследований, частота ХАИТ среди детей составляет 0,5%, значительно увеличиваясь (до 2%) в подростковом возрасте. Однако гипотиреоз в исходе ХАИТ развивается не у всех пациентов. Его распространенность составляет 1–2 на 1000 подростков [7].

Таким образом, в подростковом возрасте большинство случаев гипотиреоза — это приобретенный первичный гипотиреоз вследствие ХАИТ. Во взрослом возрасте ХАИТ является причиной гипотиреоза в 99% случаев [3].

Клиническая картина гипотиреоза неспецифична (табл. 3) [1] и в случае длительного течения заболевания может маскироваться под симптомами заболеваний других органов и систем. В литературе описаны кардиологические (диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард), гастроэнтерологические (хронические запоры, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит), ревматологические (полиартрит, полисиндром, прогрессирующий остеопороз), дерматологические (алопеция, онихолизис, гиперкератоз), психиатрические (депрессия, деменция) и гинекологические (дисфункциональные маточные кровотечения, бесплодие) маски [3].

СКВ — наиболее часто встречающееся системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, обусловленное нарушением иммунной регуляции, определяющей образование органоспецифических антител к ядерным антигенам клеток и иммунных комплексов с развитием воспалительного процесса во многих органах и тканях [4].

Многообразная клиническая картина СКВ, при которой наблюдаются серозиты, суставной синдром, когнитивные нарушения и усиленное выпадение волос, может быть схожа с проявлениями гипотиреоза. Так, у пациентки из *клинического случая 1* жалобы, подозрительные на гипотиреоз, персистировали в течение 3,5 года в виде увеличения массы тела на фоне соблюдения диеты, слабости при физической нагрузке, выпадения волос, что вынуждало ее обращаться на консультацию к дерматологу и трихологу. Со временем клиническая картина приобрела полиморфизм: менструальный

цикл стал нерегулярным, вследствие чего девочка неоднократно консультировалась с гинекологом, а также с гастроэнтерологом с жалобами на хронические запоры.

Симптоматическое лечение было неэффективным. Спустя 3,5 года от появления первоначальных жалоб у девочки впервые возникла болезненность за грудиной, при обследовании выявлены артралгии, перикардит, анемия средней тяжести, что характерно для течения СКВ минимальной степени активности (по шкале оценки активности СКВ European Consensus Lupus Activity Measurement) [4] (см. *табл. 3*). Однако проведение

Таблица 3 / Table 3

Дифференциальная диагностика гипотиреоза и ревматических заболеваний [3, 4]²
Differential diagnosis of hypothyroidism and rheumatological diseases [3, 4]²

Клинические проявления	Гипотиреоз	Полиартикулярный полиартрит		Системная красная волчанка
		ревматоидный фактор отрицательный	ревматоидный фактор положительный	
Слабость, вялость	+	+	+	+
Сонливость, апатия	+	–	–	+/–
Температура тела	Снижена, ощущение зябкости	Редко субфебрильная лихорадка	Редко субфебрильная лихорадка	Лихорадка неправильного типа 30–90%
Изменение массы тела	Увеличение массы тела (прибавка преимущественно за счет отеков)	Снижение	Иногда снижение	Снижение
Изменения кожи	Сухость	–	Ревматоидные узелки (не всегда)	Волчаночная бабочка, эритематозные высыпания, сетчатое ливедо, фотосенсибилизация
Выпадение волос	+	–	–	+
Отечность лица	+	–	–	–
Поражение суставов	Симметричное	Асимметричное	Симметричное	Симметричное
Боль в крупных и мелких суставах	+	+	+	+
Припухлость суставов, отечность периартикулярных тканей	+	+	+	–
Утренняя скованность в движениях	+	+	+	+
Ограничение объема движений в суставах	+	+	+	+
Серозиты	Гидроперикард	–	–	Перикардит, эндокардит, плеврит, асептический перитонит
Запоры	+	–	–	–
Анемия	+	+/–	+/–	+
Нарушения психомоторного развития	Отставание (снижение памяти, интеллекта)	–	–	–
Нарушения физического развития	Задержка роста	–	–	–

² Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации...; Юношеский артрит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России; 2016. 108 с.

комплексного обследования пациентки с подозрением на СКВ и дифференциальная диагностика с заболеваниями, протекающими со схожей симптоматикой, позволили выявить гипотиреоз и начать корректную заместительную терапию.

По статистике, перикардит и полиартрит в качестве осложнений гипотиреоза встречаются в 5–30% случаев, артропатии развиваются у 20–25% пациентов, а в 4% всех случаев наблюдается болевой синдром в кистях в виде симптома «щелкающего пальца» — стенозирующий теносиновит [5, 8]. Известно, что при дефиците тиреоидных гормонов повышается активность фермента аденилатциклазы в синовиальных оболочках, в результате чего фибробласты усиливают выделение гиалуроновой кислоты, что, в свою очередь, приводит к накоплению жидкости в суставах и вызывает клинические проявления синовита [9]. Это может объяснить развитие тиреоидной артропатии — одного из проявлений манифестного гипотиреоза.

Тиреоидная артропатия, описанная у пациенток в представленных случаях, неспецифична и довольно редко встречается в педиатрической практике. В типичной картине гипотиреоидного артрита обязательно присутствуют симметричные поражения коленных суставов, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей, плюснефаланговых суставов, что требует дифференциальной диагностики с ЮИА [8]³.

ЮИА — это артрит длительностью более 6 недель, развивающийся у детей младше 16 лет, который может охватывать различное количество суставов (моно-, олиго-, полиартрит), быть как серонегативным, так и серопозитивным⁴ (см. табл. 3).

Пациентку из *клинического случая 2* в течение 6 месяцев беспокоили симметричная болезненность в голеностопных суставах и в правом коленном суставе, уплотнение мышц голени, бедер, предплечий, одутловатость лица, что привело ее на консультацию к ревматологу. Подозревался диагноз реактивного олигоартрита на фоне микоплазменной инфекции, однако показатель РФ оказался отрицательным, что противоречило клинической картине пациентки, так как для течения серонегативного полиартрикулярного артрита характерно ассиметричное поражение суставов⁵ (см. табл. 3).

Лечение диклофенаком было неэффективным, симптомы продолжали усиливаться, присоединялась болезненность в мелких суставах. При поступлении в стационар решался вопрос об инициации иммуносупрессивной терапии. Однако после выявления манифестного гипотиреоза диагноз ЮИА стал маловероятным. Развитие артропатии расценено как осложнение длительно некомпенсированного гипотиреоза, что подтвердилось полным исчезновением суставного синдрома на фоне адекватной заместительной терапии гипотиреоза.

Еще одной проблемой дифференциальной диагностики суставного синдрома при впервые выявленном гипотиреозе является возможность параллельного течения ЮИА и заболевания щитовидной железы. У пациентов с диагностиро-

ванным ранее аутоиммунным заболеванием повышен риск развития второго аутоиммунного процесса, что объясняется общностью иммунопатологических механизмов. В литературе продемонстрирована высокая частота заболеваний щитовидной железы у детей с ЮИА и СКВ [10]. Недавние популяционные исследования подтвердили, что распространенность ХАИТ среди пациентов молодого возраста с ЮИА в 10 раз выше, чем в популяции в целом [11], а на примере больных СКВ, помимо высоких популяционных показателей ХАИТ, показан рост распространенности гипотиреоза с возрастом [12]. Несмотря на это, у детей подобные случаи встречаются относительно редко [9].

В описанных случаях ревматические заболевания были полностью исключены, однако у пациентки из *клинического случая 1* суставной синдром усилился через 6 недель после начала лечения вследствие уменьшения отека сустава, в результате чего была вновь проведена дифференциальная диагностика с ревматическими заболеваниями и скорректирована доза левотироксина натрия. Суставной синдром сохранялся в течение нескольких месяцев от начала заместительной терапии.

Такое течение заболевания согласуется с опубликованными ранее случаями. При манифестации гипотиреоза в детском возрасте под масками ревматических заболеваний клинические проявления купировались на фоне заместительной терапии длительностью от 3 месяцев до года [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированные клинические случаи манифестного гипотиреоза у подростков интересны неспецифичностью клинических проявлений, которые также характерны для течения ревматических заболеваний — ЮИА и СКВ.

Выраженность клинических проявлений гипотиреоза зависит от степени тяжести и длительности заболевания. Постепенно развивающийся манифестный гипотиреоз часто осложнен патологией других органов и систем, что приводит пациента к разным специалистам (дерматологам, ревматологам, гастроэнтерологам, гинекологам, трихологам) и задерживает постановку основного диагноза. Исследование уровня тиреоидных гормонов является важной составляющей дифференциальной диагностики при наличии таких неспецифических проявлений, как вялость и слабость, а особенно при наличии анемии, отека и суставного синдромов.

Заместительная терапия левотироксином натрия позволяет быстро нормализовать клинико-лабораторные показатели, улучшить самочувствие пациентов и прогноз заболевания, при этом осложнения гипотиреоза купируются уже в течение первых недель лечения. При обследовании пациентов с подозрением на ревматические болезни и гипотиреоз не следует исключать возможность сочетанного течения двух аутоиммунных заболеваний.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Михалкова Д.Ю. — анализ данных, обзор литературы, написание текста статьи; Витебская А.В. — наблюдение за пациентками, разработка концепции, редактирование, 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: Mikhalkova, D.Yu. — data analysis, literature review, manuscript text writing; Vitebskaya, A.V. — observation of patients, concept, editing, approval of the manuscript for publication.

³ Юношеский артрит у детей. Клинические рекомендации...

⁴ Там же.

⁵ Там же.

Конфликт интересов / Disclosure

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

Об авторах / About the authors

Михалкова Дарья Юрьевна / Mikhalkova, D.Yu. — клинический ординатор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119992, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. <http://orcid.org/0000-0002-7237-3178>. E-mail: darmymed@yandex.ru

Витебская Алиса Витальевна / Vitebskaya, A.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119992, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9857-9551. <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>. E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Вадина Т.А. и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз». Проблемы эндокринологии. 2022;68(2):90–103. Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Shiryayeva T.Yu., Vadina T.A. et al. Clinical guideline of “congenital hypothyroidism”. Problems of Endocrinology. 2022;68(2):90–103. (in Russian). DOI: 10.14341/probl2880
2. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. и др. Клинические рекомендации «Тиреоидиты у детей». Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2021;17(3):4–21. Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Nagaeva E.V., Shiryayeva T.Yu. et al. Clinical guidelines “Thyroiditis in children”. Clinical and Experimental Thyroidology. 2021;17(3):4–21. (in Russian). DOI: 10.14341/ket12711
3. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2021;17(1):4–13. Fadeev V.V., Morgunova T.B., Melnichenko G.A., Dedov I.I. Draft of the clinical recommendations for diagnosis and treatment of hypothyroidism. Clinical and Experimental Thyroidology. 2021;17(1):4–13. (in Russian). DOI: 10.14341/ket12702
4. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П., Денисова Р.В. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(1):19–37. Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Nikishina I.P., Denisova R.V. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 1. Current Pediatrics. 2018;17(1):19–37. (in Russian). DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1853
5. Алимova И.Л., Лабузова Ю.В. Маски тяжелого приобретенного гипотиреоза у детей дошкольного возраста. Проблемы эндокринологии. 2017;63(2):117–20. Alimova I.L., Labuzova Yu.V. Masks of severe acquired hypothyroidism in preschool children. Problems of Endocrinology. 2017;63(2):117–20. (in Russian). DOI: 10.14342/probl2017632117-120
6. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вадина Т.А., Байбарина Е.Н. и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации. Проблемы эндокринологии. 2018;64(1):14–20. Dedov I.I., Bezlepkin O.B., Vadina T.A., Baibarina E.N. et al. Screening for congenital hypothyroidism in the Russian Federation. Problems of Endocrinology. 2018;64(1):14–20. (in Russian). DOI: 10.14341/probl201864114-20
7. Кияев А.В. Аутоиммунный тиреоидит у детей. Попробуем взглянуть по-иному? Клиническая и экспериментальная эндокринология. 2008;4(3):23–6. Kiyaev A.V. Hashimoto's thyroiditis in children. Let's have a look at another perspective? Clinical and Experimental Thyroidology. 2008;4(3):23–6. (in Russian). DOI: 10.14341/ket20084323-27
8. Теплова Л.В., Еремеева А.В., Байкова О.А., Суворова Н.А. Ревматические проявления гипотиреоза. Современная ревматология. 2017;11(2):47–53. Teplova L.V., Ereemeeva A.V., Baykova O.A., Suvorova N.A. Rheumatic manifestations of hypothyroidism. Modern Rheumatology Journal. 2017;11(2):47–53. (in Russian). DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-47-53
9. Шодикулова Г.З., Шоназарова Н.Х., Шеранов А.М. Характеристика коморбидного ревматоидного артрита и гипотиреоза. Достижения науки и образования. 2022;3(83):88–91. Shodikulova G.Z., Shonazarova N.Kh., Sheranov A.M. Characteristics of comorbid rheumatoid arthritis and hypothyroidism. Achievements of Science and Education. 2022;3(83):88–91. (in Russian)
10. Alhomaidah D., Alsagheir A., Al-Mayouf S.M. Coexistence of endocrinopathies in children with rheumatic diseases. Int. J. Pediatr. Adolesc. Med. 2016;3(3):119–22. DOI: 10.1016/j.ijpam.2016.04.002
11. Lovell D.J., Huang B., Chen C., Angeles-Han S.T. et al. Prevalence of autoimmune diseases and other associated conditions in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. RMD Open. 2021;7(1):e001435. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001435
12. Liu Y.C., Lin W.Y., Tsai M.C., Fu L.S. Systemic lupus erythematosus and thyroid disease — experience in a single medical center in Taiwan. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2019;52(3):480–6. DOI: 10.1016/j.jmii.2016.11.008

Поступила / Received: 10.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2023

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 RTE, 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 добросовестностью 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;

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>)

- 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.

ИНГЛТ-2 С ОСОБЫМ ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ²

Инвокана® канаглифлозин



Эффективнее других ИНГЛТ-2
в улучшении показателей углеводного обмена¹

Инвокана® — первый в России ИНГЛТ
с зарегистрированным почечным показанием^{2*}

Показана для снижения риска
серьезных сердечно-сосудистых
осложнений у пациентов с СД²

* у пациентов с СД 2 типа; ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

1. Zaccardi F et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016 Aug;18(8):783-94.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инвокана® ЛП-002977

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инвокана®*

Инвокана® (канаглифлозин); **РУ** – ЛП-002977; **Лекарственная форма** – таблетки, покрытые пленочной оболочкой; **Фармакотерапевтическая группа** – гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Показания:** сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии; в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения риска серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта). Для снижения риска терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), двукратного повышения концентрации креатинина в плазме крови, смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. **Противопоказания:** гиперчувствительность к канаглифлозину или любому вспомогательному веществу препарата; сахарный диабет 1 типа (СД1); у пациентов, находящихся на диализе; диабетический кетоацидоз (ДКА); печеночная недостаточность тяжелой степени; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по классификации NYHA); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** при ДКА в анамнезе; у пациентов с высоким риском ампутации нижних конечностей на фоне терапии канаглифлозином (у пациентов с СД2 и диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или наличием не менее 2-х факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний); у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет); у пациентов, принимающих гипотензивные препараты или «петлевые» диуретики; при артериальной гипотензии в анамнезе. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение канаглифлозина противопоказано в период беременности и грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат Инвокана® следует принимать перорально 1 раз в сутки перед первым приемом пищи. У пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 1 раз/сут. С целью дополнительного контроля гликемии доза может быть увеличена до 300 мг/сут. У пациентов с рСКФ от 30 до < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая доза канаглифлозина составляет 100 мг/сут. Если требуется добиться дополнительного контроля гликемии, следует рассмотреть вопрос о добавлении других антигипергликемических препаратов. У пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² прием препарата Инвокана® может быть продолжен в дозе 100 мг/сут у принимавших его ранее пациентов, если же препарат ранее не назначался, то начинать его прием не следует. **Побочное действие.** К частым и очень частым нежелательным реакциям относятся: баланит или баланопостит, инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит и уросепсис описаны в ходе пострегистрационного применения); гипогликемия в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины; запор, жажда, тошнота; полиурия или поллакиурия; вульвовагинальный кандидоз; дислипидемия, повышение гематокрита. Нечастые, редкие и очень редкие нежелательные реакции (см полную инструкцию по медицинскому применению препарата). **Передозировка.** В случае передозировки необходимо проводить обычные поддерживающие мероприятия. **Особые указания.** **Нарушение функции почек.** Эффективность канаглифлозина в отношении гликемического контроля зависит от функции почек; у пациентов с умеренным нарушением функции почек эффективность снижена, а у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, скорее всего, отсутствует (см. раздел «Способ применения и дозы»). **Диабетический кетоацидоз (ДКА):** следует с осторожностью применять препарат Инвокана® у пациентов с ДКА в анамнезе. **Ампутация нижних конечностей:** до начала лечения препаратом Инвокана® следует оценить факторы из анамнеза пациента, которые могут увеличить риск ампутации. **Снижение внутрисосудистого объема:** канаглифлозин обладает мочегонным действием, вызывая осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. **Повышение гематокрита:** следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с повышенным гематокритом. **Некротический фасциит промежности (гангрена Фурье):** сообщения о некротическом фасциите промежности, очень редкой, требующей срочного хирургического вмешательства инфекции, были выявлены в рамках пострегистрационного наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, получающих ингибиторы SGLT2. **Лабораторный анализ мочи:** вследствие механизма действия канаглифлозина, у пациентов, принимающих его, анализ мочи на глюкозу будет давать положительный результат. **Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет):** у пожилых пациентов может быть повышен риск уменьшения объема циркулирующей жидкости, а также выше вероятность проведения терапии диуретиками и снижения функции почек. **Грибковые инфекции половых органов:** отмечались случаи вульвовагинального кандидоза у женщин, а также баланита или баланопостита у мужчин (см. раздел «Побочное действие»). **Инфекции мочевыводящих путей:** у пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть временную приостановку приема у пациентов с IV функциональным классом по NYHA отсутствует. Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими нежелательными нарушениями как **непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.** Препарат не относится к содержащим **натрий** препаратам. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска:** Отпуск по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58.

Владелец регистрационного удостоверения/
организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614,
г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:
Тел.: +7 (495) 755-83-57
Факс: +7 (495) 755-83-58

RU-INV-00144

Merck



Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.
Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсиган® (дальнафизин).
ООО «АстраЗенка Фармасьютикалс» 123112, г. Москва, 1-й Красноваршавский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОККО», 30 этаж
Тел.: +7 (495) 796-56-99, факс: +7 (495) 794-00-18, www.astrazenca.ru, www.a2.ru
FOL-BU-166279-Дальнафизин 04.2013. Лечебно-информационный лист 04.2013-2025.

AstraZeneca 



Новые модульные мониторы P-Series

P12/P15/P18/P22



ГРУППА КОМПАНИЙ
ТРИММ

+7 (495) 663-83-36

info@trimm.ru

www.trimm.ru

г. Москва, ул.Лобачика, 15

ДО 50% ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МОГУТ СТРАДАТЬ ОТ ФЕРМЕНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПЖ¹

При СД 1 типа



30–50%

При СД 2 типа



20–30%

Пациенты с сахарным диабетом и ферментной недостаточностью ПЖ нуждаются в пожизненной ферментозаместительной терапии^{2,3}

Адекватная ФЗТ обеспечивает оптимальное усвоение пищи для полноценной жизнедеятельности пациентов^{2,3}



Полноценное усвоение жирорастворимых витаминов и микроэлементов^{2,3}



Устранение диспепсических симптомов, нормализация стула^{2,3}



Увеличение содержания витамина D в сыворотке крови для снижения повышенного риска переломов⁴

Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской гастроэнтерологической ассоциации^{2,3}

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

25 000 ЕД

На перекус/низкожировую пищу

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

40 000–50 000 ЕД

На основной прием пищи

ПЖ — поджелудочная железа, СД — сахарный диабет, ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

1. При сахарном диабете I типа вероятность возникновения ЭНПЖ составляет 30–50%, II типа — 20–30%. Capurso G. et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. Clin Exp Gastroenterol. 2019 Mar 21; 12: 129–139. 2. Клинические рекомендации «Хронический панкреатит», 2020 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером 273. 3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. с соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЭНПЖ. РЭГГК, 2018; 28(2): 72–100. 4. Ewald, N. et al. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. Diabetes Metab Res Rev 23, 386–391 (2007).

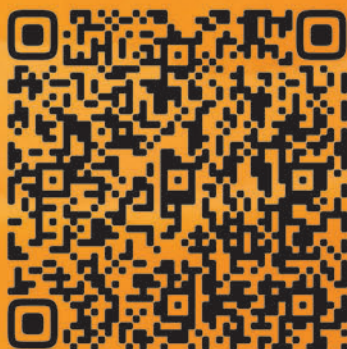


IV Конгресс, посвященный
Всемирному дню
борьбы с ожирением

**ЗА МИР
БЕЗ 0 ЖИРЕНИЯ**

28 февраля — 1 марта 2024 г.

Регистрируйтесь!



obesity.therapy.school