



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 6

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ / КАРДИОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGY / CARDIOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственные за выпуск: Ксения Кириллова,
Ирина Филиппова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Наталья Марченко, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов,
Мария Старицына, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 25 апреля 2024 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2024

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.04.2024
№4	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2024
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2024
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.08.2024
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2024
№17	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2024
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2024
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.12.2024
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2024



Founder and publisher:
REMIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova,
Irina Filippova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Nataliya Marchenko, Yulia Cherednichenko,
Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media
No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed
Journals of the Higher Attestation Commission
of the Russian Federation. Author's materials
are those of the author(s) and do not necessarily
reflect the opinion of the editorial office.

Reproduction of materials is allowed under
Creative Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on
April 25, 2024.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau
of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2024
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2024
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2024
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.08.2024
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2024
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2024
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2024
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.12.2024
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2024

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главные редакторы номера:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Белушова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялков А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гнусев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Еровиченков А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушан О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Лоскутов И.А., д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семилгазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляhto Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editors in Chief of the Issue:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Igor S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhit'ar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandeplass, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vizev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

S.F. Gnusaev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.A. Erovinchenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события..... 7

Сахарный диабет

Петунина Н.А., Кузина И.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., Мартиросян Н.С., Щетинина А.О., Хачатуров М.В.
Инсулинотерапия при сахарном диабете 2-го типа: фокус на пациентов пожилого возраста..... 16

Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Ильинская Т.А.
Комбинация пиоглитазона и алоглиптина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: высокая сахароснижающая и кардиометаболическая эффективность... 24

Бирюкова Е.В., Шинкин М.В.
Приоритеты самоконтроля гликемии – важная составляющая успеха терапии сахарного диабета 36

Коморбидные состояния

Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О.
Метаболический фон как базис коморбидности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 45

Салухов В.В., Мазуров В.И., Новиков И.И., Минаков А.А., Реут Д.М., Башкинов Р.А.
Оценка эффективности изолированного и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина у пациентов с подагрой и сахарным диабетом 2-го типа (исследование «ОПОРА») 54

Котешкова О.М., Анциферов М.Б., Анциферова Д.М., Голубева Ю.В., Демидов Н.А.
Сердечно-сосудистые заболевания и апноэ во сне у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 64

Бирюкова Е.В.
Неалкогольная жировая болезнь печени – актуальная междисциплинарная проблема... 72

Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я.
Фенотипы сердечной недостаточности и клинико-лабораторные особенности пациентов с СД 2-го типа в практике эндокринолога и кардиолога стационарного звена..... 81

Суханов С.А., Сорокина Ю.А., Занозина О.В.
Постковидный синдром у больных сахарным диабетом 2-го типа: определение, эпидемиология, патофизиология, биомаркеры и генетические ассоциации... 89

Другие проблемы эндокринологии

Пронин Е.В., Пронин В.С., Анциферов М.Б., Петрайкин А.В., Алексеева Т.М., Лапшина А.М., Урусова Л.С., Хоруужа А.Н., Тамаева С.М.
Предикторы морфофункциональных особенностей соматотрофных опухолей и эффективности лечения аналогами соматостатина 1-й генерации 98

Салухов В.В., Айсаева С.В.
Функциональный гипогонадизм у мужчин: основные причины и нейроэндокринные механизмы его развития 112

Громова О.А., Торшин И.Ю., Лазебник Л.Б.
Фонтурацетам: молекулярные механизмы эффектов действия при ожирении 124

Шайтарова А.В., Суплотова Л.А.
Антенатальное применение глюкокортикоидов и программирование здоровья детей 132

Ефименко В.В., Хачатуров М.В., Гасанова А.М., Мартиросян Н.С., Кузина И.А., Гончарова Е.В., Тельнова М.Э., Петунина Н.А.
Новые аспекты в диагностике и лечении синдрома поликистозных яичников 140

Паневин Т.С., Карева Е.Н.
Эндокринологические аспекты подагры ... 148

Дислипидемия

Объедкова Н.Ю., Гуслякова А.А., Маль Г.С., Объедков Е.Г.
Современные тенденции решения проблемы резидуального сердечно-сосудистого риска 155

Седых Д.Ю., Кашталап В.В., Барбараш О.Л.
Опыт ведения пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска с развитием миоцита на фоне высокоинтенсивной терапии статинами..... 164

Аритмии

Кочетков А.И., Орлова И.Ю., Остроумова О.Д., Лопухина М.В., Стародубова А.В., Короткова Т.Н., Ворожко И.В., Ланда А.В., Андрианов А.И.
Связь между биомаркерами фиброза и эхокардиографическими параметрами у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий 170

Ораков Ф.Х., Тхабисимова И.К., Хадзугов А.Б., Лигидова Р.А., Кодзокова К.З., Мизиева Ж.А., Альборова Р.М., Хажкасимов М.Р., Махмаева М.В., Вадаева А.И.
Синдром постуральной ортостатической тахикардии 180

Сердечная недостаточность

Ларина В.Н., Леонова М.В.
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении хронической сердечной недостаточности: новые доказательные данные..... 187

Токмачев Р.Е., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Концевая А.В., Симион А.Ю., Чернышова Н.И., Чумаченко А.В.
Влияние физической реабилитации пациентов на течение хронической сердечной недостаточности 197

Тромбозмболия легочной артерии

Семиголовский Н.Ю., Симутис И.С., Салыгина Д.С., Данилов М.С., Светликов А.В., Семиголовский С.Н.
Опыт применения неиммунотенной рекомбинантной стафилокиназы в лечении массивной тромбозмболии легочной артерии..... 205

Павлова А.В.
Клиническая значимость открытого овального окна у пациентов с тромбозмболией легочной артерии..... 212

Прикладные аспекты эндокринологии и кардиологии*

Душина Т.С., Суплотова Л.А., Кляшев С.М., Федосеева Н.Н.
Метаболическая активность микробиоты толстой кишки у пациентов с ожирением (пилотное исследование) 217

Булгакова С.В., Мерзлова П.Я., Новикова О.А., Шаронова Л.А., Долгих Ю.А., Косарева О.В.
Аутоиммунный полиглангулярный синдром 2-го типа в практической деятельности врача-эндокринолога 226

Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Васильев П.В., Семиголовский Н.Ю., Мазуренко С.О., Смирнов В.В., Иванов Н.В.
Х-сцепленная адренолейкодистрофия: описание клинического случая..... 234

Тулский А.А., Мыринова О.А., Щетинина А.О., Мартиросян Н.С., Гончарова Е.В., Кузина И.А., Тельнова М.Э., Валеева Ф.В., Петунина Н.А.
Ассоциация между кишечной микробиотой и дисфункцией щитовидной железы..... 240

Шевцова В.И., Пашкова А.А., Колпачева М.Г., Саламатова В.Н.
Паллиативная медицинская помощь при хронической сердечной недостаточности: немедикаментозные методы облегчения основных симптомов..... 250

Качнов В.А., Тыренко В.В., Братилова Е.С., Кольцов А.В.
Дефицит железа, анемия и фибрилляция предсердий 260

Кадников Л.И., Изможерова Н.В., Попов А.А., Антропова И.П.
Тромбоцитарное звено гемостаза у полиморбидных пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19..... 267

Хайруллин Р.Р., Рузов В.И., Фролова М.В.
Диагностическая и прогностическая ценность кардиоспецифического белка интегратора у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда 275

Балбущий А.В., Ревивили А.Ш., Земсков В.М., Соловьева М.С., Козлова М.Н., Шишкина Н.С., Попов В.А., Плотников Г.П., Земсков А.М., Демидова В.С., Сучков С.В., Васильев О.С.
Микрорибонуклеиновые кислоты как потенциальные маркеры при сердечно-сосудистых заболеваниях 283

Content

News, discoveries and events 7

Diabetes

Petunina N.A., Kuzina I.A., Telnova M.E.,
Goncharova E.V., Martirosian N.S.,
Shchetinina A.O., Khachaturov M.V.
Insulin therapy for elderly patients
with type 2 diabetes mellitus 16

Salukhov V.V., Kovalevskaya E.A., Ilyinskaya T.A.
Collaboration of alogliptin and pioglitazone:
a double hit on the target 24

Biryukova E.V., Shinkin M.V.
Priorities of self-monitoring of glycemia:
an important component of successful
diabetes management 36

Comorbid conditions

Demidova T.Yu., Ushanova F.O.
Metabolic background as the basis
for comorbidity in patients with type 2
diabetes mellitus 45

Salukhov V.V., Mazurov V.I., Novikov I.I.,
Minakov A.A., Reut D.M., Bashkinov R.A.
Evaluation of urate-lowering efficacy
of isolated and combined use of febuxostat
and empagliflozin in patients with gout
and type 2 diabetes mellitus
(OPORA Clinical Trial) 54

Koteshkova O.M., Antsiferov M.B.,
Antsiferova D.M., Golubeva Yu.V.,
Demidov N.A.
Cardiovascular disease and sleep apnea
in patients with type 2 diabetes mellitus 64

Biryukova E.V.
Non-alcoholic fatty liver disease: a current
challenge of interdisciplinary research 72

Demidova T.Yu., Izmaylova M.Ya.
Heart failure phenotypes and clinical
and laboratory features of patients type 2
diabetes in inpatient endocrinology
and cardiology practice 81

Sukhanov S.A., Sorokina Yu.A., Zanozina O.V.
Post-COVID syndrome in patients with type 2
diabetes: definition, epidemiology,
pathophysiology, biomarkers and genetic
associations 89

Other problems of endocrinology

Pronin E.V., Pronin V.S., Antsiferov M.B.,
Petrayaykin A.V., Alexeeva T.M., Lapshina A.M.,
Urusova L.S., Khoruzhaya A.N., Tamaeva S.M.
Predictors of morphofunctional features
of somatotrophic tumors and of the effectiveness
of treatment with first-generation
somatostatin receptor ligands 98

Salukhov V.V., Aisaeva S.V.
Functional hypogonadism in men:
key causes and neuroendocrine mechanisms
of its development 112

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lazebnik L.B.
Phenylpiracetam: molecular mechanisms
of effects in obesity 124

Shaitarova A.V., Suplotova L.A.
Antenatal dexamethasone treatment
and long-term programming 132

Efimenko V.V., Khachaturov M.V., Gasanova A.M.,
Martirosian N.S., Kuzina I.A., Goncharova E.V.,
Telnova M.E., Petunina N.A.
New aspects in the diagnosis and treatment
of polycystic ovary syndrome 140

Panevin T.S., Kareva E.N.
Endocrinological aspects of gout 148

Dyslipidemia

Obedkova N.Yu., Guslyakova A.A., Mal G.S.,
Obedkov E.G.
Current trends in solving the problem
of residual cardiovascular risk 155

Sedykh D.Yu., Kashtalap V.V., Barbarash O.L.
Management of a patient at very high
cardiovascular risk with myositis during
high-intensity statin therapy 164

Arrhythmias

Kochetkov A.I., Orlova I.Yu., Ostroumova O.D.,
Lopukhina M.V., Starodubova A.V., Korotkova
T.N., Vorozhko I.V., Landa A.V., Andrianov A.I.
Connection between cardiac fibrosis
biomarkers and echocardiography parameters
in patients with various forms
of atrial fibrillation 170

Orakova F.Kh., Tkhabisimova I.K., Hadzegov A.B.,
Ligidova R.A., Kodzokova K.S., Mizieva Zh.A.,
Alborova R.M., Khazhkasimov M.R.,
Makhmaeva M.V., Vadaeva A.I.
Postural orthostatic tachycardia syndrome .. 180

Heart failure

Larina V.N., Leonova M.V.
Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors
in the treatment of chronic heart failure:
new evidence 187

Tokmachev R.E., Kravchenko A.Ya.,
Budnevsky A.V., Kontsevaya A.V., Simion A.Yu.,
Chernyshova N.I., Chumachenko A.V.
The influence of physical rehabilitation
of patients on the course of chronic
heart failure 197

Pulmonary embolism

Semigolovskii N.Yu., Simutis I.S., Salygina D.S.,
Danilov M.S., Svetlikov A.V., Semigolovskii S.N.
Experience in the use of non-immunogenic
recombinant staphylokinase in the treatment
of massive pulmonary embolism 205

Pavlova A.V.
Clinical significance of a patent foramen ovale
in patients with pulmonary embolism 212

Applied aspects of endocrinology and cardiology*

Dushina T.S., Suplotova L.A., Klyashev S.M.,
Fedoseeva N.N.
Metabolic activity of the colon microbiota
in patients with obesity (pilot research) 217

Bulgakova S.V., Merzlova P.Ya., Novikova O.A.,
Sharonova L.A., Dolgikh Yu.A., Kosareva O.V.
Autoimmune polyglandular syndrome type 2
in the practice of an endocrinologist 226

Hudiakova N.V., Pchelin I.Yu., Shishkin A.N.,
Vasilev P.V., Semigolovskii N.Yu.,
Mazurenko S.O., Smirnov V.V., Ivanov N.V.
X-linked adrenoleukodystrophy:
a case report 234

Tulsky A.A., Myrinnova O.A., Shchetinina A.O.,
Martirosian N.S., Goncharova E.V., Kuzina I.A.,
Telnova M.E., Valeeva F.V., Petunina N.A.
Association between gut microbiota
and thyroid dysfunction 240

Shevcova V.I., Pashkova A.A., Kolpacheva M.G.,
Salamatova V.N.
Palliative care for chronic heart failure:
non-pharmacological methods of relieving
the main symptoms 250

Kachnov V.A., Tyrenko V.V., Bratlova E.S.,
Koltsov A.V.
Iron deficiency, anemia and atrial
fibrillation 260

Kadnikov L.I., Izmozherova N.V., Popov A.A.,
Antropova I.P.
Platelet link of hemostasis in polymorbid
patients with acute coronary syndrome and
COVID-19 267

Heirullin R.R., Ruzov V.I., Frolova M.V.
Diagnostic and prognostic value
of cardiospecific integrator protein
in patients after myocardial infarction 275

Balbutsky A.V., Revishvili A.Sh., Zemskov V.M.,
Solovyova M.S., Kozlova M.N., Shishkina N.S.,
Popov V.A., Plotnikov G.P., Zemskov A.M.,
Demidova V.S., Suchkov S.V., Vasilyev O.S.
Microribonucleic acids as potential markers
in cardiovascular diseases 283

Инсулиноterapia при сахарном диабете 2-го типа: фокус на пациентов пожилого возраста

Н.А. Петунина, И.А. Кузина[✉], mia986@mail.ru, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, А.О. Щетинина, М.В. Хачатуров

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

Распространенность сахарного диабета 2-го типа среди лиц пожилого возраста растет с каждым годом. К основным патогенетическим механизмам СД2 в пожилом возрасте можно отнести нарушение микробиоты кишечника, клеточное старение, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, а также иммунные и воспалительные процессы. Короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые микробиотой кишечника, влияют на процессы воспаления в β -клетках поджелудочной железы. Клеточное старение сопровождается секрецией цитокинов, хемокинов, факторов роста и протеаз, усугубляя провоспалительное состояние и усиливая инсулинорезистентность. Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция способствуют снижению синтеза АТФ и увеличению образования активных форм кислорода. Изменения в иммунной системе в пожилом возрасте способствуют аутоиммунным процессам и системному воспалению. Клиническими особенностями сахарного диабета в пожилом возрасте являются бессимптомное течение, нарушенное распознавание гипогликемии, нарушение когнитивных функций и мышечная атрофия. Прогрессирующее снижение функции β -клеток при СД2 требует назначения инсулинотерапии многим пациентам. Двухфазные инсулины позволяют контролировать как базальную, так и постприандальную гликемию, просты в использовании и показаны к применению у пациентов с размеренным образом жизни, испытывающих сложности с подсчетом хлебных единиц. Однако стоит помнить о взвешенном подходе к назначению инсулинотерапии и возможности деинтенсификации лечения.

Ключевые слова: прогрессирующее снижение функции β -клеток, клеточное старение, бессимптомное течение, инсулинотерапия, двухфазный инсулин 25

Для цитирования: Петунина НА, Кузина ИА, Тельнова МЭ, Гончарова ЕВ, Мартиросян НС, Щетинина АО, Хачатуров МВ. Инсулиноterapia при сахарном диабете 2-го типа: фокус на пациентов пожилого возраста. *Медицинский совет*. 2024;18(6):16–22. <https://doi.org/10.21518/ms2024-127>.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке компании «Герофарм». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Insulin therapy for elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina[✉], mia986@mail.ru, Milena E. Telnova, Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosyan, Anna O. Shchetinina, Mikhail V. Khachaturov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The prevalence of type 2 diabetes among older people is increasing every year. The main pathogenetic mechanisms of type 2 diabetes in elderly patients include disruption of the intestinal microbiota, cellular aging, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, immune and inflammatory processes. Short-chain fatty acids produced by the intestinal microbiota influence inflammatory processes in pancreatic β -cells. Cellular senescence causes the secretion of different cytokines, chemokines, growth factors and proteases, exacerbating the proinflammatory state and increasing insulin resistance of the tissues. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction decrease the ATP synthesis process and increase the formation of reactive oxygen species. Changes in the immune system in elderly patients contribute to autoimmune processes and systemic inflammation. Clinical features of diabetes mellitus in old age include asymptomatic progression, impaired recognition of hypoglycemia, impaired cognitive function, and muscle atrophy. The progressive decline in β -cells function in type 2 diabetes requires insulin therapy in many patients. Biphasic insulins allow to control both basal and postprandial glycemia, are easy to use and are indicated for patients who have difficulty counting amount of carbohydrates. However, it is worth remembering a balanced approach to prescribing and deintensifying therapy.

Keywords: progressive decline in β -cells function, cellular aging, asymptomatic course, insulin therapy, biphasic insulin

For citation: Petunina NA, Kuzina IA, Telnova ME, Goncharova EV, Martirosian NS, Shchetinina AO, Khachaturov MV. Insulin therapy for elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-127>.

Conflict of interest: the article was published with the support of Geropharm. This did not influence the authors' opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире число людей с сахарным диабетом (СД) продолжает расти из года в год, создавая серьезную проблему для общественного здравоохранения. Будучи тесно связанным с избыточным весом и ожирением, старением, этнической принадлежностью и семейным анамнезом, СД2 составляет примерно 90% всех случаев и представляет собой прогрессирующее заболевание, характеризующееся неуклонным ухудшением функции β -клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентностью¹ [1]. Стойкая гипергликемия приводит к микро- и макрососудистым осложнениям, которые являются причиной высокого уровня смертности [2].

За последние 50 лет в связи с увеличением продолжительности жизни и изменением характера питания увеличилась и распространенность СД2 среди пожилых людей [3, 4]. В настоящее время около половины пациентов с СД2 – люди старше 65 лет. Ожидается, что в ближайшие десятилетия количество пожилых пациентов с СД2 продолжит расти [4, 5].

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКА СД2 В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

СД2 в пожилом возрасте имеет как патогенетические, так и клинические особенности. К основным патогенетическим механизмам СД2 в пожилом возрасте можно отнести нарушение микробиоты кишечника, клеточное старение, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, а также иммунные и воспалительные процессы [6].

Еще в 1907 г. И.И. Мечников предположил, что микробиота кишечника и ее метаболиты являются фактором, способствующим ухудшению физического здоровья. В последние годы растет осознание взаимосвязи между микробиотой кишечника и процессом старения. Было показано, что микробиота кишечника пожилого населения характеризуется уменьшением видового разнообразия, увеличением индивидуальных различий и количества патогенных бактерий [7]. Так, численность бактерий рода *Firmicutes* в исследованиях положительно коррелировала с уровнем глюкозы в крови у пожилых пациентов с СД2, тогда как численность анаэробных бактерий (таких как *Bacteroidetes*) коррелировала отрицательно. *Firmicutes* являются основными бактериями, продуцирующими бутират в организме человека, *Bacteroidetes* в основном продуцируют ацетат и пропионат [8]. Короткоцепочечные жирные кислоты, включая ацетат и пропионат, связываются со специфическими трансмембранными G-рецепторами (G protein-coupled receptor, GPCR), которые экспрессируются клетками кишечника, β -клетками поджелудочной железы, иммунными клетками [9]. Было продемонстрировано, что короткоцепочечные жирные кислоты активируют G-рецепторы кишечника, контролируя высвобождение глюкагоноподобного пептида 1 и пептида YY, влияя тем самым на секрецию инсулина и на чувство насыщения [10]. Кроме того, в митохондриях β -клеток

поджелудочной железы бутират может подавлять экспрессию генов деления (DRP1, FIS1) и генов слияния (MFN1, MFN2, OPA1). Это может не только снизить выработку провоспалительных цитокинов (таких как IL-6 и TNF- α), но и увеличить секрецию противовоспалительных факторов (таких как IL-10, IL-4 и IL-11) [11, 12]. Следовательно, недостаток *Firmicutes* и *Bacteroidetes* у пожилых людей способствует снижению количества короткоцепочечных жирных кислот, что провоцирует в β -клетках поджелудочной железы и клетках кишечника процессы воспаления и приводит к нарушениям гомеостаза и метаболизма глюкозы.

Клеточное старение характеризуется снижением способности к делению клеток, остановкой клеточного цикла и секрецией цитокинов, хемокинов, факторов роста и протеаз [13]. Возникновение заболеваний, связанных со старением, неразрывно связано с процессом клеточного старения [14]. Клинические исследования показали, что пожилой возраст является одним из факторов риска СД2 [15]. Возрастные изменения в функции β -клеток поджелудочной железы включают снижение выработки инсулина, уменьшение массы и задержку пролиферации β -клеток. Эти процессы могут стать потенциальными причинами развития СД2 у пожилых людей [16]. Процессы клеточного старения в адипоцитах могут усугублять провоспалительное состояние и нарушать пути передачи сигналов инсулина, что усиливает инсулинорезистентность и повышает риск развития СД2 и метаболического синдрома [17].

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция также способствуют развитию СД2 в пожилом возрасте. Функция митохондрий ослабевает с возрастом из-за снижения антиоксидантной способности, снижения синтеза АТФ, повреждения митохондриальной ДНК, окисления митохондриальных белков, снижения эффективности цепи переноса электронов и ухудшения контроля качества во время митофагии [18]. Предыдущие исследования подтвердили, что митохондриальная дисфункция и окислительный стресс в органах-мишенях (например, скелетных мышцах, жировой ткани) связаны с СД у пожилых людей. Изменения в функции митохондрий скелетных мышц, снижение синтеза АТФ и увеличение образования активных форм кислорода (АФК) могут быть вероятными причинами саркопении у пожилых людей с СД [19]. Продукция АФК активирует сигнальные пути ингибитора бета-субъединицы киназы ядерного фактора каппа-В (IKK β) и N-концевой киназы c-Jun (JNK), увеличивает секрецию воспалительных факторов (TNF- α , TLR2, IL-1) и нарушает передачу сигналов инсулина [20]. Сравнивая жировую ткань молодых и пожилых людей, Le Pelletier et al. обнаружили, что митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и дисфункция адипоцитов были более выражены в жировой ткани пожилых людей, что сопровождалось нарушением липогенеза и чувствительности к инсулину [21].

В иммунной системе пожилых людей наблюдаются изменения, характеризующиеся снижением иммунной памяти, накоплением Т-клеток памяти, отсутствием иммунного ответа на неоантигены, более высокой склонностью к аутоиммунным процессам и системным хроническим воспалением [22, 23]. Уровень клеточных воспалительных

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

факторов, таких как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и С-реактивный белок, был повышен у пожилых пациентов с СД2, а противовоспалительные факторы, такие как IL-10, были снижены [24].

Таким образом, дисфункция β -клеток поджелудочной железы и адипоцитов, увеличение секреции провоспалительных цитокинов, нарушение иммунного ответа и инсулинорезистентность в пожилом возрасте обусловлены многообразными и сложными процессами на клеточном уровне, которые увеличивают риски развития СД2.

Говоря о клинических особенностях СД2 в пожилом возрасте, необходимо прежде всего отметить бессимптомное течение СД или наличие симптомов, маскирующих СД вследствие снижения функциональных резервов организма в силу естественного старения, сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов и других факторов. Такие заболевания, как аденома простаты у мужчин, инфекции мочевыводящих путей у женщин в пожилом возрасте, приводят к учащенному мочеиспусканию, а чрезмерная жажда и потребление большого количества воды могут быть связаны с сопутствующими сердечно-сосудистыми, неврологическими и психическими заболеваниями [6].

Гликирование фибриногена при СД, снижение продукции фибринолитических ферментов напрямую влияет на фибринолиз и приводит к развитию гиперкоагуляции [25]. Эти механизмы лежат в основе развития макроангиопатии и влекут за собой увеличение риска инсульта, острого коронарного синдрома, заболеваний артерий нижних конечностей. Поэтому на момент выявления СД2 в пожилом возрасте зачастую у пациентов уже имеется множественная коморбидная патология.

Важной особенностью СД2 в пожилом возрасте является нарушенное распознавание гипогликемических состояний. Когортное исследование с участием 987 пожилых пациентов с СД2 показало, что около трети участников страдали гипогликемией, в 3,3% случаев она была тяжелой [26]. Возрастные физиологические изменения, способствующие увеличению риска гипогликемии, включают изменения в контррегулярных гормонах, отсутствие вегетативных предупреждающих симптомов и фармакокинетические изменения, приводящие к усилению реакции на лекарственные препараты. Нарушение когнитивных функций, плохое питание, полипрагмазия и слабость являются дополнительными факторами риска гипогликемии у пожилых людей [27]. Кроме того, сходство между симптомами гипогликемии и симптомами деменции, такими как спутанность сознания, возбуждение и изменения поведения, может привести к неправильной диагностике эпизодов гипогликемии у пожилых людей [28].

Старение характеризуется прогрессирующей потерей мышечной массы, мышечной силы и функциональных возможностей организма [29]. Некоторые исследователи описывают связь между СД2 и саркопенией как порочный круг [30]. Инсулинорезистентность является общим и центральным элементом, определяющим связь между СД2 типа и мышечной атрофией. Низкая масса и нарушенная функция скелетных мышц приводят к нарушению усвоения глюкозы и гипергликемии. В свою очередь,

стойкая гипергликемия способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений, которые ухудшают кровообращение и утилизацию глюкозы, замыкая порочный круг [31].

Кроме того, у лиц пожилого возраста отмечается часто социальная изоляция и недостаточная материальная обеспеченность, нарушение когнитивных функций, которые проявляются снижением памяти и обучаемости [32]. Пациенты пожилого и старческого возраста часто одиноки, беспомощны. Все это приводит к развитию депрессии, анорексии, различных психоэмоциональных нарушений, что способствует нарушению режима приема препаратов и неполноценному контролю гликемии. Когнитивная дисфункция при диабете является одним из осложнений гипергликемии, а СД2 в свою очередь считается независимым фактором риска когнитивной дисфункции [33]. У пожилых пациентов с СД2 на 50–100% выше вероятность развития деменции, особенно при длительном или неконтролируемом заболевании, а также при наличии сосудистых осложнений.

При естественном течении СД2 частота осложнений растет с увеличением продолжительности заболевания, в результате чего у пожилых людей высок риск развития микро-сосудистых и макрососудистых осложнений [34]. Показано, что наиболее частыми сердечно-сосудистыми осложнениями у пожилых пациентов с СД2 являются ишемическая болезнь сердца, заболевания сосудов нижних конечностей, цереброваскулярные заболевания и сердечная недостаточность [35]. Кроме того, постепенная потеря массы скелетных мышц, когнитивные нарушения, депрессия, недержание мочи, падения, переломы и другие гериатрические синдромы часто являются коморбидными заболеваниями.

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ СД2: МЕСТО ДВУХФАЗНЫХ ИНСУЛИНОВ

При СД2 вклад постпрандиальной гликемии в общую гликемическую нагрузку огромен. У многих пациентов наблюдается выраженная постпрандиальная гипергликемия даже в контексте хорошего гликемического контроля по уровню HbA1c и глюкозы плазмы натощак.

Повышение уровня постпрандиальной гликемии возникает в результате нарушения первой фазы секреции инсулина, инсулинорезистентности и снижения подавления продукции глюкозы печенью вследствие относительной недостаточности инсулина [36]. Данные эпидемиологических исследований продемонстрировали корреляцию между постпрандиальной гипергликемией и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, ретинопатии, когнитивной дисфункции и рака [36, 37].

Прогрессирующее снижение функции β -клеток, которое происходит за годы до того, как будет диагностирован СД2, означает, что многим пациентам в итоге потребуются инсулинотерапия [38, 39]. Нередко пациенты с СД2 одиноки и неохотно обсуждают необходимость начала инсулинотерапии или не могут справиться с интенсифицированным режимом, но проявляют готовность использовать наиболее простой режим инсулинотерапии. Безусловно, назначение инсулинотерапии в пожилом возрасте,

особенно при наличии когнитивных нарушений, – ответственность для врача. Решение должно быть максимально взвешенным, отдавая предпочтение использованию сахароснижающих препаратов с низким риском гипогликемий. Для многих пациентов старше 65 лет с размеренным образом жизни, низкой физической активностью, проблемами с остротой зрения, возрастными когнитивными нарушениями могут быть рекомендованы готовые инсулиновые смеси при неэффективности оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций. Двухфазные инсулины позволяют контролировать как базальную, так и постпрандиальную гликемию, просты в использовании, что является идеальной альтернативой интенсифицированной инсулинотерапии для пациентов пожилого возраста, не соблюдающих диету, употребляющих продукты с высоким содержанием углеводов [40].

По результатам многочисленных рандомизированных исследований двухфазные аналоги человеческих инсулинов связаны с улучшением гликемического контроля, о чем свидетельствовало снижение по сравнению с исходным уровнем как HbA_{1c}, так и постпрандиальной гликемии. Кроме того, исследование DURABLE продемонстрировало, что долгосрочное лечение предварительно смешанным аналогом инсулина Лизпро 25 обеспечивает умеренное улучшение стойкости гликемического контроля по сравнению с инсулином гларгин [41].

С другой стороны, в исследованиях было показано повышение риска гипогликемии и увеличение массы тела на фоне приема двухфазных инсулинов по сравнению с базальными инсулинами. Однако, используя менее агрессивные схемы титрации инсулина и обеспечивая регулярное питание, можно снизить риски гипогликемии, а снижение калорийности пищи и физические упражнения позволят избежать прибавки массы тела.

Кроме рандомизированных клинических исследований, крупные наблюдательные исследования позволили оценить эффективность и безопасность применения двухфазных инсулинов в реальной клинической практике. Результаты крупного наблюдательного исследования A1chieve особенно заслуживают внимания, поскольку они показали, что на четырех континентах пациенты с СД2, получавшие лечение двухфазным инсулином аспарт 30, достигли улучшения по сравнению с исходным уровнем не только в гликемическом контроле, но и в качестве жизни [42]. В этом и других наблюдательных исследованиях также сообщалось о снижении риска гипогликемии при применении аспарта 30. Добавление инсулина к пероральным сахароснижающим препаратам является эффективным подходом для многих пациентов. По результатам проспективного когортного исследования было показано, что комбинация двухфазного инсулина и метформина может быть хорошим вариантом для достижения целевого гликемического контроля по сравнению с тройной комбинацией пероральных сахароснижающих препаратов [43]. Систематический обзор трех сравнительных исследований предварительно смешанных препаратов аналогов инсулина не выявил различий в снижении ГПН, ППГ или HbA_{1c} между двухфазными инсулинами аспарт 30 и лизпро 25 [44, 45].

В совокупности эти данные показывают, что схемы назначения готовых смесей инсулинов являются подходящими и удобными для лечения пациентов с СД2. Пожилые одинокие пенсионеры, которые ведут монотонный, размеренный образ жизни, без выраженного ежедневного разнообразия в питании, испытывающие сложности с подсчетом ХЕ и многократными инъекциями инсулина, – тот самый портрет пациента с СД2, которому показано назначение двухфазных инсулинов.

В условиях политической обстановки одной из приоритетных задач современной медицины является расширение доступа к средствам диагностики СД и лекарственным препаратам, в особенности к инсулину. В связи с этим на фармацевтическом рынке появились биоаналоги (биосимиляры) – биологические лекарственные препараты, схожие по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющие идентичный способ введения. Биосимиляры не требуют масштабных клинических исследований, т. е. эффективность и безопасность активной фармацевтической субстанции уже доказана оригинальным препаратом. Снижение затрат на клинические исследования позволяет установить более низкие цены на биосимиляры по сравнению с оригинальными биопрепаратами, что дает возможность получить доступ к качественным эффективным препаратам большему количеству пациентов [46].

На отечественном фармацевтическом рынке представлены двухфазные инсулины РинФаст® Микс 30 и РинЛиз® Микс 25, представляющие собой комбинацию аналогов инсулинов короткой и средней продолжительности действия. Препарат РинФаст® Микс 30 содержат 30% растворимого ультракороткого инсулина аспарт и 70% протамин-кристаллизованного инсулина аспарт, обладающего средней продолжительностью действия. Препарат РинЛиз Микс 25 содержит 25% растворимого ультракороткого инсулина лизпро и 75% протамин-кристаллизованного инсулина лизпро средней продолжительности действия.

В сравнительных исследованиях была доказана высокая степень соответствия фармакокинетических и фармакодинамических профилей, сопоставимая безопасность и иммуногенность РинФаст® Микс 30 и НовоМикс® 30 Пенфилл®, а также РинЛиз® Микс 25 и Хумалог® Микс 25. Таким образом, была подтверждена биосимилярность этих препаратов и эффективность исследуемых инсулинов компании «Герофарм» [47, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2 по-прежнему остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний среди пожилых людей. Ведение пожилых пациентов с СД2 представляет собой уникальную проблему. Для индивидуализации целей и стратегий в этой возрастной группе необходима комплексная оценка физических и когнитивных функций и скрининг гериатрических синдромов.

Назначение инсулинотерапии пациентам пожилого возраста требует взвешенного подхода. Для функционально

зависимых пациентов целевые значения контроля гликемии должны быть менее строгими, а на завершающем этапе жизни достаточно избегать гипогликемических состояний и симптомов гипергликемии [32]. Если же инсулинотерапия неизбежна, рекомендуется начинать инсулинотерапию с наиболее простых режимов: с базальных инсулинов в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами или готовых смесей инсулина. При этом важно последующее наблюдение пациента и контроль не только гликемии, но и сопутствующих состояний. Двухфазные инсулины не требуют подсчета ХЕ, а для достижения целевых значений гликемического контроля требуется от 1 до 3 инъекций в сутки. Биоаналоги РинФаст® Микс 30 и РинЛиз® Микс 25 обеспечивают широкую доступность для пациентов с СД2.

Следует отметить, что у пожилых пациентов сахароснижающая терапия может быть избыточной и увеличивать риск гипогликемий, а когнитивные нарушения могут появляться у пациентов, длительно получавших интенсифицированную инсулинотерапию. В таких случаях нужно помнить о возможности деинтенсификации терапии при СД2, особенно у пациентов с достигнутым в рамках индивидуальной цели HbA1c: перевод на более простой режим инсулинотерапии, уменьшение дозы, перевод на препарат с низким риском гипогликемий, отмена медикаментозной терапии [32, 49].



Поступила / Received 01.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024

Принята в печать / Accepted 16.03.2024

Список литературы / References

- Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
- Jiang H, Xia C, Lin J, Garalleh HAL, Alalawi A, Pugazhendhi A. Carbon nano-materials: A growing tool for the diagnosis and treatment of diabetes mellitus. *Environ Res*. 2023;221:115250. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115250>.
- LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB et al. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1520–1574. <https://doi.org/10.1210/nc.2019-00198>.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes mellitus in older adults: Clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(9):534–548. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>.
- Yang X, Xue C, Chen K, Gao D, Wang H, Tang C. Characteristics of elderly diabetes patients: focus on clinical manifestation, pathogenic mechanism, and the role of traditional Chinese medicine. *Front Pharmacol*. 2024;14:1339744. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1339744>.
- Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:7404–7413. <https://doi.org/10.26355/eurrev.201811.16280>.
- Tsai HJ, Tsai WC, Hung WC, Hung WW, Chang CC, Dai CY et al. Gut microbiota and subclinical cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2021;13:2679. <https://doi.org/10.3390/nu13082679>.
- Mayorga-Ramos A, Barba-Ostria C, Simancas-Racines D, Guamán LP. Protective role of butyrate in obesity and diabetes: new insights. *Front Nutr*. 2022;9:1067647. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1067647>.
- Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The protective role of butyrate against obesity and obesity-related diseases. *Molecules*. 2021;26:682. <https://doi.org/10.3390/molecules26030682>.
- Noureldein MH, Bitar S, Youssef N, Azar S, Eid AA. Butyrate modulates diabetes-linked gut dysbiosis: epigenetic and mechanistic modifications. *J Mol Endocrinol*. 2020;64:29–42. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0132>.
- Prause M, Pedersen S, Tsonkova V, Qiao M, Billestrup N. Butyrate protects pancreatic beta cells from cytokine-induced dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10427. <https://doi.org/10.3390/ijms221910427>.
- Basisty N, Kale A, Jeon OH, Kuehnemann C, Payne T, Rao C et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. *PLoS Biol*. 2020;18:e3000599. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000599>.
- Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, Schmichen ZC, Brooks RW, Trussoni CE et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature*. 2021;594(7861):100–105. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03547-7>.
- Kumar P, Liu C, Suliburk J, Hsu JW, Muthupillai R, Jahoor F et al. Supplementing Glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, physical function, and aging hallmarks: a randomized clinical trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(1):75–89. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac135>.
- Aguaño-Mazzucato C. Functional changes in beta cells during ageing and senescence. *Diabetologia*. 2020;63(10):2022–2029. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05185-6>.
- Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(5):263–275. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0335-y>.
- Chistiakov DA, Sobenin IA, Revin VV, Orekhov AN, Bobryshev YV. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. *Biomed Res Int*. 2014;2014:238463. <https://doi.org/10.1155/2014/238463>.
- Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Nutrients*. 2021;13(1):183. <https://doi.org/10.3390/nu13010183>.
- Shou J, Chen PJ, Xiao WH. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:14. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0523-x>.
- Le Pelletier L, Mantecon M, Gorwood J, Auclair M, Foresti R, Motterlini R et al. Metformin alleviates stress-induced cellular senescence of aging human adipose stromal cells and the ensuing adipocyte dysfunction. *Elife*. 2021;10:e62635. <https://doi.org/10.7554/eLife.62635>.
- Bulut O, Kilic G, Domínguez-Andrés J, Netea MG. Overcoming immune dysfunction in the elderly: trained immunity as a novel approach. *Int Immunol*. 2020;32(12):741–753. <https://doi.org/10.1093/intimm/ixaa052>.
- Moskalev A, Stambler I, Caruso C. Innate and adaptive immunity in aging and longevity: the foundation of resilience. *Aging Dis*. 2020;11(6):1363–1373. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0603>.
- Leite MM, Dutra MT, da Costa MVG, Funghetto SS, Silva A de O, de Lima LR et al. Comparative evaluation of inflammatory parameters and substitute insulin resistance indices in elderly women with and without type 2 diabetes mellitus. *Exp Gerontol*. 2021;150. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111389>.
- Valencia I, Lumpuy-Castillo J, Magalhães G, Sánchez-Ferrer CF, Lorenzo Ó, Peiró C. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID-19: a link with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02097-8>.
- Bordier L, Buyschaert M, Bauduceau B, Doucet J, Verry C, Lassmann Vague V et al. Predicting factors of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetes patients: contributions of the GERODIAB study. *Diabetes Metab*. 2015;41(4):301–303. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.03.001>.
- Hermann M, Heimro LS, Haugstvedt A, Hernar I, Sigurdardottir AK, Graue M. Hypoglycaemia in older home-dwelling people with diabetes- a scoping review. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01961-6>.
- Sakib MN, Ramezan R, Hall PA. Diabetes status and cognitive function in middle-aged and older adults in the Canadian longitudinal study on aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1293988. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1293988>.
- Lopez-Pedrosa JM, Camprubi-Robles M, Guzman-Rolo G, Lopez-Gonzalez A, Garcia-Almeida JM, Sanz-Paris A, Rueda R. The Vicious Cycle of Type 2 Diabetes Mellitus and Skeletal Muscle Atrophy: Clinical, Biochemical, and Nutritional Bases. *Nutrients*. 2024;16(1):172. <https://doi.org/10.3390/nu16010172>.
- Chen LK. The vicious cycle in the development of diabetes mellitus and sarcopenia in older persons. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;95:104437. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104437>.

31. Jayasinghe S, Hills AP. Sarcopenia, obesity, and diabetes – The metabolic conundrum trifecta. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(11):102656. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102656>.
32. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(Прил. 2):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
33. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
34. Xue M, Xu W, Ou YN, Cao XP, Tan MS, Tan L, Yu JT. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev*. 2019;55:100944. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100944>.
35. Gregg EW, Engelgau MM, Narayan V. Complications of diabetes in elderly people. *BMJ*. 2002;325:916–917. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7370.916>.
36. Bauduceau B, Le Floch JP, Halimi S, Verry C, Doucet J, Intergroup SFD/SFGG. Cardiovascular complications over 5 Years and their association with survival in the GERODIAB cohort of elderly French patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):156–162. <https://doi.org/10.2337/dc17-1437>.
37. Ch'ng au Z, Barakatun-Nisak MY, Zukiman WZ, Abas F, Wahab NA. Nutritional strategies in managing postmeal glucose for type 2 diabetes: A narrative review. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2339–2345. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.026>.
38. Aryangat AV, Gerich JE. Type 2 diabetes: postprandial hyperglycemia and increased cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:145–155. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s8216>.
39. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995;44(11):1249–1258. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7589820>.
40. ElSayed NA, Aleppo G, Arora VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care*. 2023;46(1):S140–S157. <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>.
41. Deed G, Kilov G, Dunning T, Cutfield R, Overland J, Wu T. Use of 50/50 Premixed Insulin Analogs in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Clinical Recommendations. *Diabetes Ther*. 2017;8:1265–1296. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0328-6>.
42. Fahrbach J, Jacober S, Jiang H, Martin S. The DURABLE trial study design: comparing the safety, efficacy, and durability of insulin glargine to insulin lispro mix 75/25 added to oral antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(5):831–838. <https://doi.org/10.1177/193229680800200514>.
43. Soewondo P, Pramono RB, Langi YA, Soetedjo NN, Kshanti IA. Clinical experience with BIAsp 30: results from the Indonesian cohort of the international A1chieve study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(Suppl. 1):S54–S59. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(13\)70011-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(13)70011-1).
44. Alavudeen SS, Khobrani M, Dhanapal CK, Mir JJ, Alshahrani SM, Khan NA, Alhossan A. Comparative evaluation of biphasic insulin with metformin and triple oral hypoglycemic agents (OHA) in type 2 diabetes patients. *Saudi Pharm J*. 2020;28(2):210–214. <https://doi.org/10.1016/j.jssps.2019.11.023>.
45. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):549–559. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00242>.
46. Kumar A. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart and biphasic insulin lispro mix in patients with type 2 diabetes: A review of the literature. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(3):288–299. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.179993>.
47. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Петеркова ВА, Майоров АЮ, Галстян ГР, Викулова ОК. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
48. Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, Mayorov AY, Galstyan GR, Vikulova OK. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
49. Каронова ТЛ, Майоров АЮ. Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимиляра инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом. *Медицинский совет*. 2022;16(10):75–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
50. Karonova TL, Mayorov AY. Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
51. Mayorov AY, Mosikyan AA, Alpenidze DN, Makarenko IE, Orlova VL, Lunev IS et al. Efficacy and safety of GP40021 insulin lispro biphasic compared with Humalog Mix 25 in Type 2 diabetes mellitus patients. *J Comp Eff Res*. 2021;10(1):55–66. <https://doi.org/10.2217/ce-2020-0064>.
52. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes–2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S125–S143. <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.А. Петунина

Написание текста – Н.А. Петунина, И.А. Кузина, Н.С. Мартиросян, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, А.О. Щетинина, М.В. Хачатуров

Редактирование – Н.А. Петунина, И.А. Кузина

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Петунина

Contribution of authors:

Concept of the article – Nina A. Petunina

Text development – Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina, Milena E. Telnova, Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosian, Anna O. Shchetinina, Mikhail V. Khachaturov

Editing – Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina

Approval of the final version of the article – Nina A. Petunina

Информация об авторах:

Петунина Нина Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; napetunina@mail.ru

Кузина Ирина Александровна, ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; mia986@mail.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; milena.telnova@mail.ru

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_ev@list.ru

Мартirosян Нарине Степановна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; narinarine@mail.ru

Щетинина Анна Олеговна, ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; ivaninskaya@mail.ru

Хачатуров Михаил Викторович, студент 6-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; khachaturov.michael@gmail.com

Information about the authors:

Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; napetunina@mail.ru

Irina A. Kuzina, Assistant of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; mia986@mail.ru

Milena E. Telnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; milena.telnova@mail.ru

Ekaterina V. Goncharova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_ev@list.ru

Narine S. Martirosian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; narinarine@mail.ru

Anna O. Shchetinina, Assistant of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; ivaninskaya@mail.ru

Mikhail V. Khachaturov, Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; khachaturov.michael@gmail.com

Комбинация пиоглитазона и алоглиптина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: высокая сахароснижающая и кардиометаболическая эффективность

В.В. Салухов[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Е.А. Ковалевская, <https://orcid.org/0000-0002-3784-8473>, fili-elena@yandex.ru

Т.А. Ильинская, <https://orcid.org/0000-0002-7961-4755>, tany120982@mail.ru

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Сахарный диабет – это не только проблема гипергликемии, но и ассоциация с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и фатальными исходами. В настоящее время сахароснижающие препараты рассматриваются не только как эффективные глюкозоредактирующие средства, но и как кардиобезопасные или даже как кардиопротективные агенты. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов различных групп с сочетанными механизмами фармакологического воздействия на уровень гликемии оказываются эффективней, чем монотерапия. Реинкарнация тиазолидиндионов внесла свою лепту в создание различных вариантов этих комбинаций. Изучение плеiotропных эффектов пиоглитазона в виде влияния на ремоделирование миокарда, а также выявленные антифибротические и антиатеросклеротические свойства открыли новые возможности для применения этого препарата как в монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими агентами. В свою очередь, антиатеросклеротические свойства алоглиптина доказаны в различных исследованиях. В результате комбинация «пиоглитазон/алоглиптин» показала достоверно большее сахароснижающее действие, чем отдельное применение данных препаратов, наряду с доказанным кардиопротективным эффектом, низким риском гипогликемии, улучшением функции поджелудочной железы и отсутствием увеличения побочных эффектов. Несмотря на фармакологическое различие этих препаратов (в виде разного начала действия), в итоге сочетание «пиоглитазон/алоглиптин» с фармакодинамической точки зрения показывает более высокую эффективность, чем каждый препарат в отдельности, в виде улучшения ремоделирования миокарда, снижения формирования фиброза, замедления развития атеросклероза, снижения активности хронического воспаления. Сочетание двух препаратов в одной таблетке повышает приверженность пациентов к лечению, что позволяет с большей долей вероятности достичь целевые показатели гликемии и предотвратить неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы.

Ключевые слова: тиазолидиндионы, ингибиторы ДПП-4, сердечно-сосудистые исходы, атеросклероз, липиды

Для цитирования: Салухов ВВ, Ковалевская ЕА, Ильинская ТА. Комбинация пиоглитазона и алоглиптина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: высокая сахароснижающая и кардиометаболическая эффективность. *Медицинский совет*. 2024;18(6):24–35. <https://doi.org/10.21518/ms2024-157>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Collaboration of alogliptin and pioglitazone: a double hit on the target

Vladimir V. Salukhov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Elena A. Kovalevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-3784-8473>, fili-elena@yandex.ru

Tatyana A. Ilyinskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7961-4755>, tany120982@mail.ru

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Diabetes mellitus is not only a problem of hyperglycemia, but is also associated with severe cardiovascular disease and fatal outcomes. Currently, glucose-lowering drugs are considered not only as effective glucose-reducing agents, but also as cardiosafe or even cardioprotective agents. Fixed combinations of glucose-lowering drugs of various groups with combined mechanisms of pharmacological effects on glycemic levels are more effective than monotherapy. The reincarnation of thiazolidinediones has contributed to the creation of various variants of these combinations. The study of the pleiotropic effects of pioglitazone in the form of an effect on myocardial remodeling, as well as the identified antifibrotic and antiatherosclerotic properties, has opened up new opportunities for the use of this drug both in monotherapy and in combination with other hypoglycemic agents. In turn, the antiatherosclerotic properties of alogliptin have been proven in various studies. As a result, the combination of “pioglitazone/alogliptin” showed a significantly greater hypoglycemic effect than the individual use of these drugs, along with a proven cardioprotective effect, a low risk of hypoglycemia, improved pancreatic function and no increase in side effects. Despite the pharmacological differences between these drugs (in the form of different onset of action), in the end the combi-

nation of “pioglitazone/alogliptin” from a pharmacodynamic point of view shows higher effectiveness than each drug separately in the form of improved myocardial remodeling, reduced formation of fibrosis, slowed down the development of atherosclerosis, reduced activity of chronic inflammation. The combination of two drugs in one tablet improves patient adherence to treatment, making it more likely to achieve glycemic goals and prevent adverse cardiovascular outcomes.

Keywords: thiazolidinediones, DPP-4 inhibitors, cardiovascular outcomes, atherosclerosis, lipids

For citation: Salukhov VV, Kovalevskaya EA, Ilyinskaya TA. Collaboration of alogliptin and pioglitazone: a double hit on the target. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):24–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-157>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) на протяжении последних десятилетий прочно удерживает лидерство среди наиболее распространенных кардиометаболических заболеваний [1].

Серьезность сложившегося положения наглядно подтверждают данные Международной федерации диабета, по оценкам которой 537 млн взрослого населения всего мира страдает СД [2].

Однако результаты статистического анализа, по-видимому, недостаточно полно отражают реальную картину заболеваемости, поскольку опираются на зарегистрированные случаи, в то время как каждый второй человек, живущий с диабетом, не знает о своем заболевании. Это позволяет предположить, что реальная численность лиц, страдающих сахарным диабетом в России, превышает 10 млн человек [3, 4].

Учитывая многофакторность патогенеза заболевания, требования, предъявляемые к современным лекарственным средствам, должны включать в себя возможность оказывать долгосрочные позитивные эффекты в отношении сердечно-сосудистых событий. Это предопределили недавние открытия кардиопротективных эффектов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (SGLT-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) [5], которые сдвинули парадигму в лечении СД 2-го типа с традиционного управления модифицируемыми факторами риска к более амбициозной модели управления прогнозом [6]. Именно поэтому пиоглитазон – представитель класса тиазолидиндионов (ТЗД) заслуженно дополняет арсенал практикующих специалистов, вернувшись из временного забвения, связанного с накопившейся неопределенностью в отношении безопасности применения данной группы препаратов. Учитывая, что многие позитивные кардио- и церебротропные эффекты пиоглиитазона пока недостаточно полно раскрыты, мы проанализировали доступные данные с точки зрения его применения в клинической практике в комбинации с представителем группы иДПП-4 – алоглиптином.

ПИОГЛИТАЗОН И ОСНОВНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ: РЕВИЗИЯ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ И МЕТААНАЛИЗОВ

Пиоглитазон, препарат из группы тиазолидиндионов, относится к селективным агонистам рецепторного аппарата PPAR-γ-ядерных рецепторов и является противодиабетическим препаратом, оказывающим прямое влияние на инсулинорезистентность [7, 8].

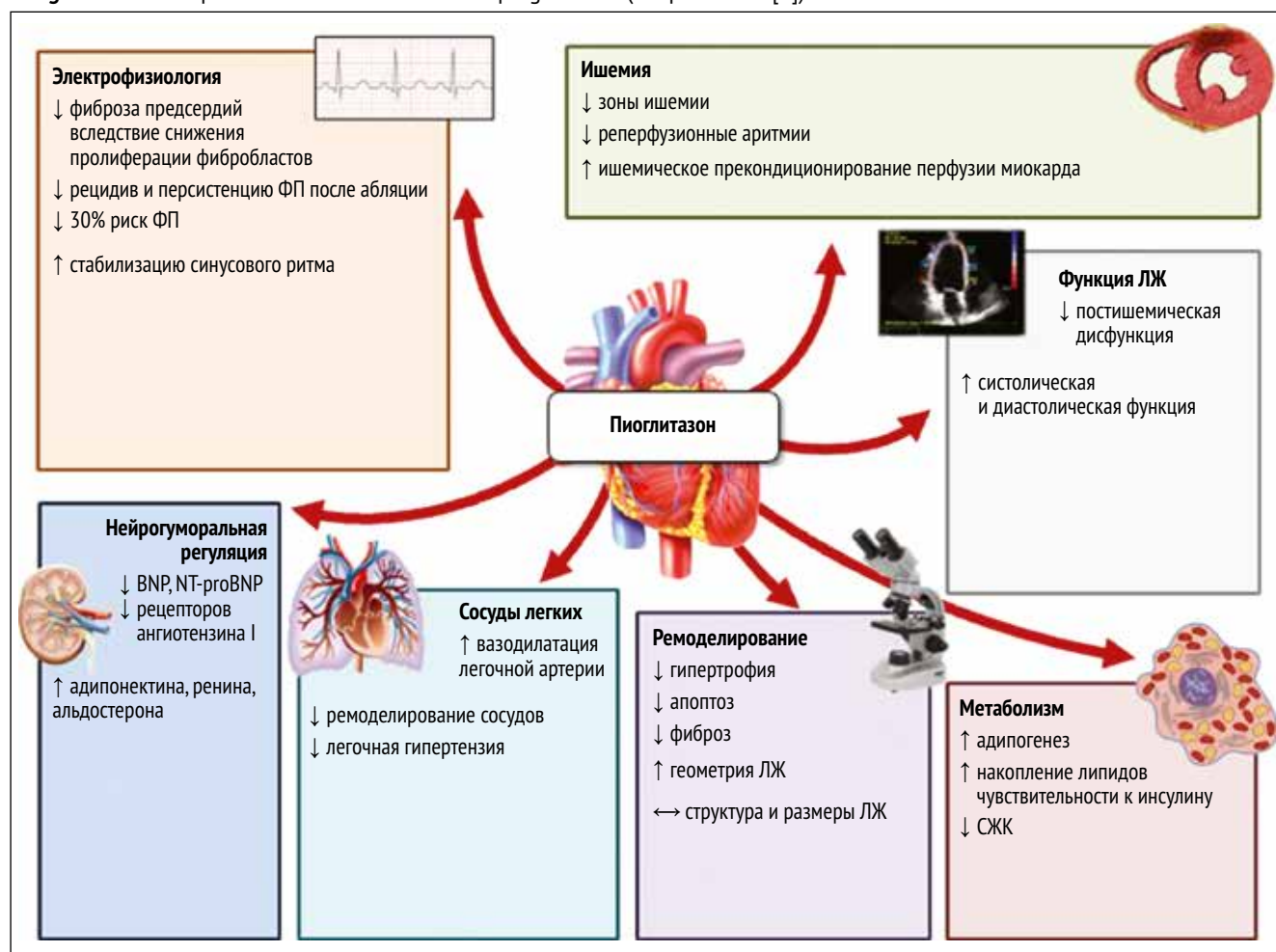
Понимание многогранности эффектов пиоглиитазона складывается при взгляде на его основную фармакологическую мишень – ядерный рецептор PPAR-γ, сложный фактор транскрипции, который присутствует почти во всех тканях и координирует тонкие метаболические, воспалительные и пролиферативные связи. Кроме того, были описаны и независимые от PPAR-γ механизмы, дополнительно усиливающие позитивные кардиотропные эффекты пиоглиитазона. Ниже мы рассмотрим более подробно наиболее значимые плейотропные эффекты пиоглиитазона с акцентом на сердечно-сосудистую систему (рис. 1).

ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА

Одним из позитивных эффектов пиоглиитазона можно считать его вклад в сложный процесс ремоделирования миокарда. В экспериментальных работах было показано, что пиоглитазон обладает значимым профилактическим потенциалом в отношении гипертрофии сердечной мышцы преимущественно за счет ингибирования фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [9] и подавления увеличения размера кардиомиоцитов и толщины миокарда. Кроме того, было отмечено благотворное долгосрочное влияние препарата на ремоделирование миокарда в виде снижения его концентрического компонента и объема интерстициального фиброза, уменьшения количества миофибробластов. Клинически это подтверждено исследованием, в ходе которого у пациентов с СД 2-го типа, получавших пиоглитазон в дозе 30 мг, выявлено значимое уменьшение систолического и диастолического объема левого предсердия, а также увеличение времени выброса и пиковой скорости обратного кровотока в легочной вене (PVA) [9, 10].

Еще одним важным эффектом является способность пиоглиитазона к ингибированию активности фактора роста соединительной ткани (CTGF) [9, 10] с уменьшением кардиального фиброза за счет снижения инфильтрации миокарда макрофагами. Ряд исследователей отметили на экспериментальной модели диабета уменьшение фиброза и при постишемическом реперфузионном повреждении, благодаря подавлению пиоглиитазоном экспрессии цитокина TGF-β, регулирующего пролиферацию в макрофагах при помощи супрессора опухолевого роста PTEN [9, 10]. Открытие вышеописанных эффектов дало старт экспериментальным работам о возможности применения агонистов PPAR-γ в качестве потенциальных терапевтических средств, подавляющих синтез коллагена.

- **Рисунок 1.** Плейотропные кардиометаболические эффекты пиоглитазона (адаптировано из [9])
 ● **Figure 1.** Pleiotropic cardiometabolic effects of pioglitazone (adapted from [9])



ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА ВНУТРИСЕРДЕЧНУЮ ПРОВОДИМОСТЬ

Установлено благотворное влияние пиоглитазона на течение фибрилляции предсердий (ФП). За счет повышения мембранного потенциала электрофизиологического ремоделирования, а также уменьшения ремоделирования калиевых каналов в изолированных миоцитах предсердий [9, 10] отмечено увеличение стабильности синусового ритма и, как результат, выявлено снижение частоты повторных абляций у больных сахарным диабетом с пароксизмальной ФП [9, 10].

Кроме того, пиоглитазон продемонстрировал способность уменьшать фиброз предсердий и нормализовать время внутрипредсердной проводимости за счет вышеописанного подавления экспрессии CTGF как у пациентов с СД, так и без него. Механизмы, реализующие этот эффект, задействуют различные сигнальные пути и, вероятнее всего, не зависят от метаболических эффектов препарата, по-видимому, действуя через PPAR-γ-рецепторы [9, 10]. В результате положительного влияния пиоглитазона на ФП (по данным этих исследований) этот препарат был предложен для первичной и вторичной профилактики мерцательной аритмии у пациентов с СД 2-го типа [9, 10].

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПИОГЛИТАЗОНА НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ

В кардиомиоцитах, как и в жировой ткани, гены, активируемые PPAR-γ, стимулируют поглощение липидов и адипогенез, поэтому изменения их экспрессии в сердце вызывают нарушения метаболизма жирных кислот, создавая благоприятный фон для внутриклеточного накопления триглицеридов и липотоксичности, что приводит к значительной дисфункции ЛЖ [9].

Однако из-за низкой активности PPAR-γ в миокарде эффекты ТЗД на сердечный метаболизм, как правило, считаются косвенными и вторичными по отношению к их гиполлипидемическим свойствам. Вопрос прямой регуляции сердечного метаболизма с помощью PPAR-γ остается дискуссионным. Влияние пиоглитазона на накопление липидов в кардиомиоцитах, несмотря на одновременное снижение концентрации свободных жирных кислот в плазме, свидетельствует о прямом действии агониста PPARγ на клетки сердца и, по-видимому, о синтезе новых липидных компонентов клеточной мембраны (церамидов) [10]. Этот эффект может быть полезен в кардиологической практике для лечения аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка. Так, патогенез заболевания ассоциирован

с изменениями в PPAR-γ-зависимых путях энергетического метаболизма кардиомиоцитов, приводящих к дисфункции миозина [11].

АНТИАТЕРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ

Под воздействием ТЗД происходит выработка адипоцитами сигнальных молекул, называемых адипокинами, включающих, в частности, адипонектин, который обладает инсулин-сенситизирующим, противовоспалительным и антиатерогенным действием. Последний эффект под влиянием пиоглиитазона реализуется за счет увеличения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижения триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Вместе с тем действие препарата на ЛПНП имеет свои особенности, поскольку снижение ЛПНП происходит за счет мелких и плотных, более атерогенных частиц. Одновременно с этим происходит увеличение концентрации более крупных частиц ЛПНП, атерогенный эффект которых значительно менее выражен [12].

Антиатерогенный эффект пиоглиитазона реализуется снижением скорости пульсовой волны в аорте (СРПВ) и замедлением прогрессирования толщины комплекса интима-медиа сонных артерий как у пациентов с ИБС без нарушений углеводного обмена, так и в группе пациентов с сочетанием атеросклероза и СД 2-го типа по данным проведенных ультразвуковых исследований или позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии с фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ/КТ). Кроме того, пиоглиитазон положительно влиял на ремоделирование атеросклеротических бляшек за счет уменьшения гиперплазии неоинтимы коронарных артерий у пациентов с СД 2-го типа и уменьшал объем неоинтимы после имплантации стента у пациентов с коронарной патологией. В исследовании PERISCOPE пиоглиитазон по сравнению с глимепиридом замедлял прогрессирование коронарного атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [13], а в РКИ CHICAGO пиоглиитазон снижал скорость увеличения толщины интимы сонных артерий, что является маркерным показателем атеросклероза [10].

Примечательно, что на фоне терапии пиоглиитазоном значительно уменьшился рестеноз в имплантированных коронарных стентах у пациентов с СД2, что было подтверждено масштабным метаанализом [9]. Кроме того, в нескольких исследованиях отмечено благотворное влияние пиоглиитазона на улучшение эндотелиальной дисфункции независимо от состояния углеводного обмена. Интересно, что этот эффект, по-видимому, не зависит от его сенситизирующего инсулин действия и, возможно, связан с уже доказанной способностью повышать уровень адипонектина. Тем не менее в исследовании DeFronzo RA [8] уменьшение прогрессирования поражения комплекса интима-медиа сонных артерий было связано именно с повышением уровня холестерина ЛПВП через 24 нед. лечения, что позволяет предположить вовлеченность в этот механизм и других факторов.

Механизмы, по-видимому, основаны на противовоспалительных и антиоксидантных эффектах, таких как

уменьшение воспаления каротидной бляшки у пациентов с более высоким исходным воспалением, уменьшением циркулирующих естественных клеток-киллеров, снижением уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина (IL) 6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-1. При лечении пиоглиитазоном были достигнуты более низкие уровни через десять дней после имплантации стентов, что могло оказать антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов. Эта гипотеза подтверждается корреляцией сниженной СПВ аорты со снижением клинических и биохимических показателей воспаления у пациентов без СД 2-го типа с ревматоидным артритом [8].

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПИОГЛИИТАЗОНА НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

К одному из интереснейших эффектов пиоглиитазона относится его способность влиять на различные нейрогормональные системы организма. Так, у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом реакция симпатической нервной системы на пероральную углеводную нагрузку увеличивалась при приеме пиоглиитазона, сопровождаясь значимым усилением общего ответа норадреналина, несмотря на отсутствие исходных изменений выброса норадреналина в покое [9, 10]. Пиоглиитазон эффективно увеличивал высвобождение адипонектина с позитивным влиянием на диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией, и этот результат сопоставим со схожим действием препаратов группы ингибиторов SGLT-2 [13]. Исследование, в котором приняли участие 94 пациента с СД 2-го типа, перенесших коронарную ангиопластику, продемонстрировало значительное снижение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) при применении пиоглиитазона по сравнению с другими гипогликемическими препаратами. Этот эффект пиоглиитазона также мощно реализуется и в комбинации с препаратами сульфонилмочевины по сравнению с другими группами сахароснижающих средств. На клеточном уровне он может подавлять экспрессию рецептора ангиотензина типа 1 (AT1-R) в фибробластах, тем самым уменьшая ангиотензининдуцированный сердечный фиброз и ремоделирование [8]. В результате может происходить небольшое повышение активности ренина, наблюдаемое при применении пиоглиитазона в контрольных группах здоровых людей. Кроме того, активаторы PPAR-γ непосредственно ингибировали индуцированную напряжением и реперфузией экспрессию BNP в кардиомиоцитах и сердечных фибробластах, что также вносит свой позитивный вклад в ремоделирование сердца [8].

ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИИТАЗОНА НА ПРАВЫЙ КРУГ КРОВООБРАЩЕНИЯ

В стенке легочных сосудов человека рецепторы PPAR-γ в норме экспрессируются эндотелиальными и гладкомышечными клетками, в то время как у пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией их

экспрессия снижается. В изолированных легочных артериях здоровых людей пиоглитазон индуцировал зависящее от концентрации и времени расслабление с механизмом, включающим продукцию оксида азота (NO), который лишь частично зависит от эндотелия сосудов и в большей степени зависит от активности PPAR-γ. Препарат также может играть роль в снижении дисфункции правого желудочка посредством ингибирования ядерных белков NF-κB и NFAT в кардиомиоцитах и нормализации факторов эпигенетической и транскрипционной регуляции, в первую очередь связанных с резистентностью к инсулину [14].

ВЛИЯНИЕ ПИОГЛИТАЗОНА НА ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

По отношению к массе тела пиоглитазон, по разным данным, демонстрирует ее увеличение на 2,5–3 кг, несмотря на повышение чувствительности к инсулину [15, 16]. Это связано с перераспределением жировой ткани, а именно уменьшением висцерального жира в пользу подкожного. Пиоглитазон увеличивает количество и активность малых адипоцитов, способствуя дифференцировке преадипоцитов в адипоциты в висцеральной и подкожной жировой ткани, стимулируя процессы метаболизма глюкозы. В жировой ткани пиоглитазон индуцирует митохондриальный биогенез, синтез ферментов метаболизма липидов, изменяет внеклеточный матрикс и белки цитоскелета [17].

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Небольшой, но стойкий эффект снижения артериального давления постоянно отмечался при приеме пиоглитазона [18], достигая среднего снижения систолического артериального давления на 3–5 мм рт. ст. после 12 мес. лечения. Помимо его прямого влияния на значения абсолютного артериального давления, защитный эффект, по-видимому, зависит от переоценки сердечно-сосудистых циркадных часов, поскольку PPAR-γ является основным компонентом циркадной регуляции сосудистой системы, которая, как известно, изменяется при метаболических патологических состояниях, таких как ожирение и диабет [19]. Известно, что у больных с диабетом пиоглитазон восстанавливает циркадный ритм артериального давления с «недиппера» на «диппер», восстанавливая ночное снижение артериального давления параллельно со снижением индекса НОМА [20]. Накоплены данные о снижении артериального давления и повышении чувствительности барорефлекса при приеме пиоглитазона после пероральной углеводной нагрузки у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, и есть первоначальные доказательства того, что этот препарат может играть позитивную роль в восстановлении симпатовагусного баланса при диабетической автономной кардиомиопатии [21]. Одним из вероятных факторов, определяющих антигипертензивный эффект пиоглитазона, является ослабление сократительной способности сосудов посредством NO-независимого механизма, который непосредственно

включает внутриклеточную транспортировку кальция посредством ингибирования потоков Ca²⁺ L-типа в гладкомышечных клетках сосудов независимо и синергически с инсулином [22]. Пиоглитазон может напрямую регулировать Rev-erb-α, фактор транскрипции, влияющий на мозговой и мышечный Arnt-подобный белок (BMAL)-1 [23], ключевой часовой ген, участвующий в сердечно-сосудистой ритмичности, и, возможно, отвечающий за его эффект на циркадных часах. Тем не менее вопрос о том, являются ли основными клетками-мишенями пиоглитазона клетки гладкой мускулатуры сосудов, печени, периферической жировой ткани или периваскулярной жировой ткани, остается предметом дискуссий и требует дополнительных исследований [24].

ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ

Задержка жидкости признана частым и потенциально клинически значимым побочным эффектом пиоглитазона, возможно, провоцирующим СН. Периферические отеки отмечались у 4–7% пациентов, получавших пиоглитазон, что в 3–4 раза чаще, чем у группы плацебо. Механизм, который не всегда может быть нейтрализован терапией диуретиками и нивелируется снижением дозы или отменой препарата, по-видимому, является многофакторным и до сих пор плохо изучен. Фактически пиоглитазон может ингибировать токи кальция L-типа [25], таким образом, возможно, оказывая эффект, аналогичный эффекту дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов. Он также увеличивает активность VEGF, что приводит к проницаемости стенок капилляров. Тем не менее почечная повышенная реабсорбция натрия и воды играет важную роль, составляя до 80–90% задержки жидкости, ассоциированной с тиазолидиндионом [25]. В клетках проксимальных канальцев человека это в основном достигается за счет усиленной экспрессии натрий-водородных обменников (NHE3) [24, 26], каналов аквапорина проксимальных канальцев (AQP) 1 и 7 и, возможно, прямой реабсорбции натрия, вызванной пиоглитазоном. Кроме того, известно, что инсулин стимулирует всасывание натрия в различных сегментах нефрона, потенциально действуя синергически с пиоглитазоном, и, возможно, объясняя большую частоту образования отеков при комбинированной терапии. Пациенты должны быть осведомлены об этом возможном побочном эффекте и при первых признаках появления пастозности или отеков немедленно сообщить лечащему врачу для своевременной коррекции состояния, которое, как правило, достигается добавлением к терапии диуретиков.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Несмотря на доказанную во многих исследованиях сахароснижающую эффективность ТЗД, основным барьером при назначении данной группы препаратов является озабоченность исследователей и практических врачей вопросом развития и прогрессирования сердечной недостаточности (СН) на фоне терапии пиоглитазоном. Риск СН на терапии росиглитазоном и пиоглитазоном разный:

на росиглитазоне ОР составляет 2,41 (95% ДИ 1,61–3,61), на терапии пиоглитазоном – 1,32 (95% ДИ 1,04–1,68) [27].

В исследовании PROactive частота госпитализаций по поводу СН была выше в группе терапии пиоглитазоном по сравнению с группой плацебо (5,7% по сравнению с 4,1%) [28, 29]. Но в обоих случаях анализ когорты больных, у которых развилась СН, показал, что не происходит увеличения смертности, сопряженной с СН. Вместе с тем, по данным исследования PROactive, общая смертность была даже ниже в группе больных, получавших пиоглитазон, в сравнении с получавшими плацебо, несмотря на увеличение частоты развития СН и тяжелое течение СН, смертность в этой группе больных оказалась меньше [30].

Недавнее исследование IRIS [31] показало, что пиоглитазон по сравнению с плацебо снижает относительный риск инсульта или ИМ (фатальных или нефатальных) на 24% [ОР 0,76 (95% ДИ, 0,62–0,93; $p = 0,0075$)] у пациентов с инсулинорезистентностью, но без СД, а последующий (post-hoc) анализ данного исследования продемонстрировал, что пиоглитазон может быть эффективен для вторичной профилактики у пациентов с инсультом, транзиторной ишемической атакой преддиабетом при условии хорошей приверженности к лечению.

Таким образом, данные крупных РКИ позволяют предположить, что пиоглитазон может усугублять течение СН, особенно у пациентов с множественными факторами риска, или если СН носит бессимптомный характер. Преобладающий механизм, лежащий в основе данного нежелательного эффекта, – увеличение объема из-за задержки жидкости в почках без изменений функции или структуры сердца. Согласно этим данным, текущие рекомендации Американской диабетической ассоциации (ADA) [32] и Американской кардиологической ассоциации (AHA) [33] рекомендуют с осторожностью применять пиоглитазон у пациентов с симптоматической СН или с риском острой декомпенсации уже имеющейся СН. Согласно государственному реестру лекарственных средств РФ, препарат противопоказан к назначению пациентам, имеющим СН высокой градации, а именно III–IV функциональный класс по NYHA¹ [34].

Еще один сахароснижающий препарат из группы иДПП-4, эффективность и безопасность которого доказана многочисленными исследованиями, – алоглиптин [35–39].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Алоглиптин образует нековалентные связи с каталитическим центром ДПП-4 и является селективным обратимым ингибитором этого фермента. В результате ингибирования ДПП-4 повышается содержание инкретинов: активного ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, которые вырабатываются L- и K-клетками в дистальных отделах кишечника после стимуляции глюкозой или жирами [40–42]. Увеличение концентрации инкретинов, индуцированное алоглиптином, усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, в результате чего при приеме пищи глюкоза в более полном объеме

усваивается тканями и уровень гликемии снижается. Наряду с этим, риск гипогликемических состояний остается очень низким [43].

Влияние алоглиптина на функцию поджелудочной железы также включает в себя увеличение пролиферации β -клеток [44, 45]. Таким образом, препарат оказывает эффективное и безопасное сахароснижающее действие.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛОГЛИПТИНА

Нейтральное влияние алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы были подтверждены различными РКИ. Согласно результатам исследования EXAMINE, риск серьезных сердечно-сосудистых событий не увеличивался при применении алоглиптина у пациентов с диабетом 2-го типа и недавно перенесенным ОКС. Первичная комбинированная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или несмертельный инсульт) имела место у 11,3% реципиентов алоглиптина и у 11,8% реципиентов плацебо [отношение рисков (ОР) 0,96] [31, 46].

Кроме того, в исследовании SPEAD-A (Изучение профилактических эффектов алоглиптина при диабетическом атеросклерозе) рассматривалась способность алоглиптина предотвращать прогрессирование атеросклероза (оценивалась толщина комплекса интима-медиа сонных артерий) (ТИМ) у пациентов с диабетом 2-го типа [32, 46]. В результате выявлено, что изменения средней общей и максимальной ТИМ правой и левой сонных артерий были значительно больше после лечения алоглиптином, чем после традиционной терапии, – 0,026 мм против 0,005 мм ($P = 0,022$); 0,045 мм против 0,011 мм ($P = 0,025$); и 0,079 мм против 0,015 мм ($P = 0,013$) соответственно [47].

Хотя точный механизм антиатеросклеротического действия алоглиптина в настоящее время не совсем ясен, было высказано предположение, что регресс ТИМ сонных артерий, вызванный лечением алоглиптином, может быть связан со стабилизацией атероматозных поражений вследствие доказанного эффекта ГПП-1 ингибировать образование пенистых клеток и атерогенез, подавляя воспаление и окислительный стресс [48, 49].

Полученные результаты позволяют предположить профилактическое действие алоглиптина на развитие атеросклероза у пациентов с диабетом 2-го типа, группы с наиболее высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Наряду с этим, плеiotропные эффекты алоглиптина также включают в себя ангиопротективные свойства в виде противовоспалительного действия и стабилизации функции эндотелия. Совместно со снижением артериального давления это имеет клиническое значение для профилактики развития макрососудистых осложнений у пациентов с СД [48, 50].

Вместе с тем в большинстве РКИ не было зарегистрировано клинически значимых изменений уровня липидов в сыворотке натощак у пациентов с СД 2-го типа, принимающих алоглиптин [51, 52], хотя в некоторых исследованиях сообщалось об улучшении липидного спектра на фоне применения алоглиптина² [50].

¹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ea23505f-3770-4984-a41a-cd12720b4037.

² Takeda Pharmaceuticals America Inc. Nesina (alogliptin) tablets: US prescribing information. 2013. Available at: <http://www.takeda.us/products/default.aspx>.

Учитывая косвенное воздействие алоглиптина на пролиферацию β -клеток поджелудочной железы, также изучалось влияние препарата на воспалительные и онкологические процессы. В исследовании EXAMINE не было выявлено существенной разницы между реципиентами алоглиптина и плацебо в частоте развития острого панкреатита (0,4 против 0,3%) или хронического панкреатита (0,2 против 0,1%), а также не было сообщений о раке поджелудочной железы. Доля пациентов с уровнями АЛТ или АСТ в сыворотке (в 3 раза выше верхней границы нормы) существенно не отличалась между реципиентами алоглиптина и плацебо.

Частота злокачественных новообразований в исследовании EXAMINE также существенно не отличалась между группами алоглиптина и плацебо (2,0 против 1,9%) [41].

Несмотря на необходимость коррекции массы тела у большинства больных с диабетом 2-го типа, монотерапия алоглиптином обычно считается нейтральной по отношению к весу [18, 41].

КОМБИНАЦИЯ ИДПП-4 И ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ

Сочетание сахароснижающих препаратов с взаимодополняющими свойствами действия представляет собой наиболее рациональный подход к лечению СД 2-го типа. Например, ИДПП-4 (алоглиптин) улучшает секрецию инсулина и подавляет постприандиальную секрецию глюкагона глюкозозависимым образом [53, 54], тогда как тиазолидиндионы (пиоглитазон) является сенситизатором инсулина, который увеличивает периферическое поглощение глюкозы [9].

Алоглиптин в настоящее время является единственным ИДПП-4, доступным в комбинации с тиазолидиндионом в фиксированной дозировке (алоглиптин/пиоглитазон). Было доказано, что эта комбинация с фиксированными дозами является биоэквивалентной алоглиптину и пиоглитазону, назначаемым по отдельности [37]. Комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном, по данным многих исследований, улучшает гликемический контроль в значительно большей степени, чем монотерапия пиоглитазоном, у пациентов с СД 2-го типа [35]. Вместе с тем инициация комбинированной терапии алоглиптином и пиоглитазоном также была более эффективной, чем монотерапия пиоглитазоном, у пациентов, ранее не получавших лечение [55, 56]. Так в 26-недельном исследовании у пациентов с СД 2-го типа с нецелевым уровнем гликемии на фоне диеты и физических нагрузок проведено сравнение групп монотерапии алоглиптином, пиоглитазоном и комбинированной терапией «алоглиптин + пиоглитазон». В результате обе комбинации доз алоглиптина и пиоглитазона приводили к значительно большему снижению уровня HbA1c, чем соответствующие препараты в монотерапии (рис. 2). Кроме того, значительно большее количество пациентов достигли клинического ответа на «алоглиптин + пиоглитазон» по сравнению с монотерапией (рис. 3).

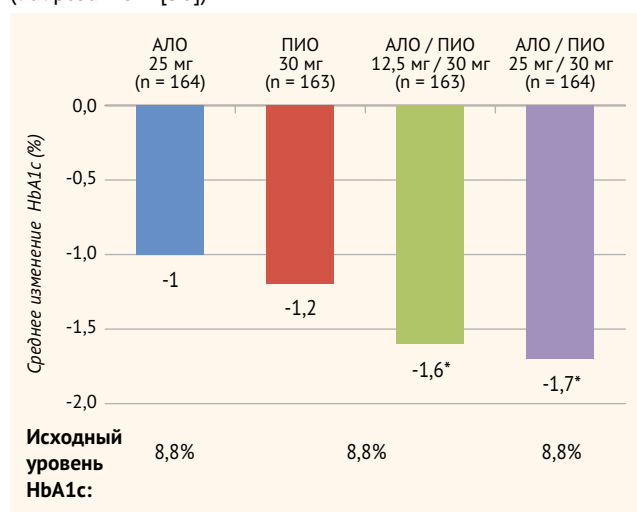
Полученные результаты не противоречат и другим исследованиям. По данным E. Bosi et al. было доказано значительное снижение HbA1c в группе комбинированной терапии алоглиптином 25 мг/пиоглитазоном 30 мг даже по

сравнению с максимальной дозой пиоглитазона 45 мг у пациентов, ранее получавших метформин. Достоверные отличия наблюдались уже через 4 нед. после начала терапии и оставались значимыми в течение года (рис. 4) [57].

Аналогичные результаты были получены и в других РКИ комбинации алоглиптина и пиоглитазона. По результатам исследования D.H. Van Raalte et al., после 16 нед. лечения уровень HbA1c в группе плацебо увеличился на 0,4%, в то время как в группах получавших монотерапию алоглиптином (25 мг) и комбинацию «алоглиптин + пиоглитазон (25 + 30 мг)» – снизился на 0,4% и 0,9% соответственно ($P < 0,001$ по сравнению с плацебо; $P < 0,001$). Также отмечалось, что чувствительность к инсулину

● **Рисунок 2.** Изменение уровня HbA1c на фоне монотерапии алоглиптином и пиоглитазоном и их комбинации (адаптировано из [56])

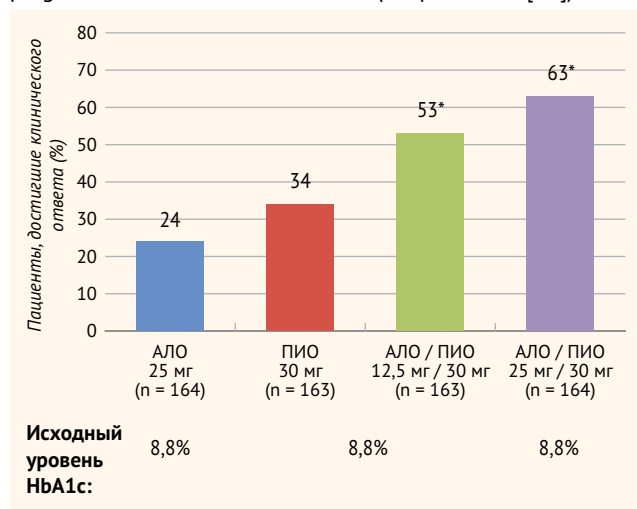
● **Figure 2.** Changes in HbA1c levels in patients on monotherapy with alogliptin and pioglitazone and their combination (adapted from [56])



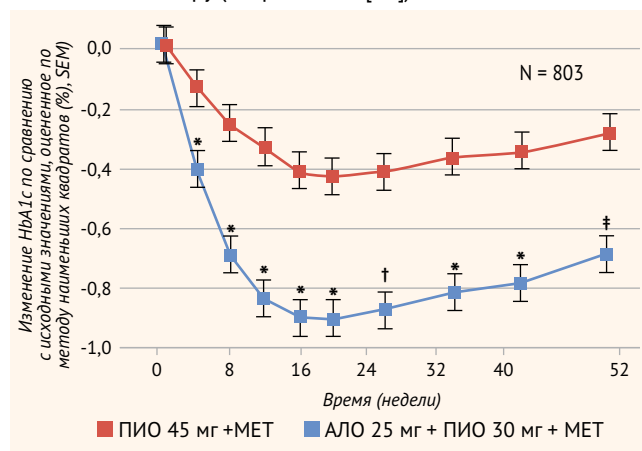
* $P < 0,05$ vs АЛО 25 мг or ПИО 30 мг.

● **Рисунок 3.** Количество пациентов, достигших целевой уровня HbA1c ($< 7,0\%$) на фоне монотерапии алоглиптином и пиоглитазоном и их комбинации (адаптировано из [56])

● **Figure 3.** Number of patients who achieved the target HbA1c level ($< 7,0\%$) on monotherapy with alogliptin and pioglitazone and their combination (adapted from [56])



● **Рисунок 4.** Динамика HbA1c у пациентов на комбинированной терапии алоглиптин и пиоглитазон в сравнении с монотерапией пиоглитазоном (адаптировано из [57])
 ● **Figure 4.** Changes in HbA1c levels in patients on combination therapy with alogliptin and pioglitazone compared with pioglitazone monotherapy (adapted from [57])



* $P < 0,001$ vs. препарат сравнения
 † не уступает препарату сравнения
 ‡ не уступает препарату сравнения или превосходит его

достойно улучшилась в группе получавшей комбинированную терапию [58].

Наряду с эффективным сахароснижающим действием комбинации этих препаратов, нельзя не отметить их фармакокинетическое различие. Так, клиническое действие пиоглитазона начинается не ранее чем через 2 нед., достигая максимальной эффективности через два месяца [59]. Напротив, алоглиптин развивает свое сахароснижающее действие уже после однократного применения, показывая отсутствие временной зависимости в кинетике алоглиптина (рис. 5) [60]. Учитывая различные фармакокинетические свойства препаратов, в этом дуэте алоглиптин на старте начинает солировать, а пиоглитазон в последующем дополняет и усиливает сахароснижающее действие данной фиксированной комбинации.

В итоге двойная комбинация «алоглиптин + пиоглитазон», по сравнению с монотерапией препаратами иДПП-4 и препаратами сульфонилмочевины, оказывает превосходное влияние на HbA1c, глюкозу плазмы. Более того, клинический опыт показывает сопоставимость применения подобной фиксированной комбинации с одновременным использованием терапии метформином и агонистом рецепторов ГПП-1 [61].

Полученные результаты подтверждают представление о преимуществах ранней комбинированной терапии по сравнению с монотерапией при лечении СД2 и согласуются с результатами исследования VERIFY [61].

Таким образом, пиоглитазон снижает уровень глюкозы за счет усиления действия индуцированного инсулина и подавления глюконеогенеза и гликогенолиза, а не за счет снижения уровня глюкагона. С другой стороны, ГПП-1 контролирует уровень глюкозы натощак и после еды за счет снижения уровня глюкагона и глюкозозависимой секреции инсулина, а ингибирование фермента ДПП-4 алоглиптин значительно увеличивает время действия ГПП-1. Таким образом, комбинация

«алоглиптин/пиоглитазон», направленная на два основных патогенетических процесса при диабете 2-го типа (нарушение секреции инсулина и резистентность к инсулину), представляет собой патофизиологически обоснованное лечение заболевания.

Влияние пиоглитазона на сердечно-сосудистую систему (изученное во многих экспериментальных исследованиях) включает в себя улучшение ремоделирования миокарда, антифибротические, антиаритмические и атеросклеротические свойства [8]. В свою очередь, позитивно-нейтральное действие алоглиптина на формирование атеросклероза и хронического воспаления [31] представляет сочетание терапии этими препаратами оптимальным не только как сахароснижающее, но и как кардиопротективное средство. Сочетанные эффекты совместного влияния пиоглитазона и алоглиптина на сердечно-сосудистую систему представлены на рис. 6.

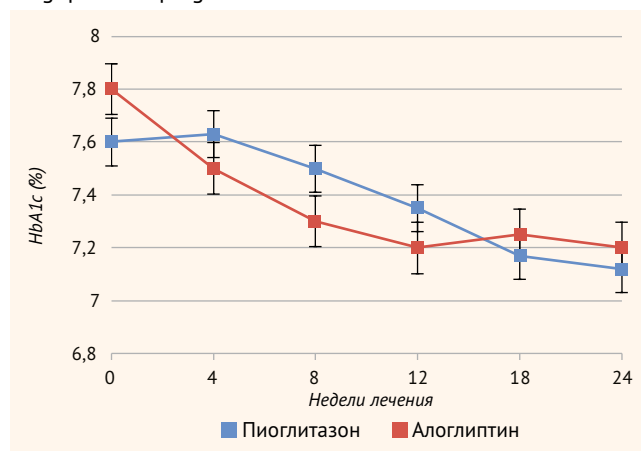
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным многочисленных РКИ монотерапия как алоглиптин, так и пиоглитазон улучшает гликемический контроль у пациентов с неадекватно контролируемым СД 2-го типа [35–39, 62]. Вместе с тем результаты многочисленных исследований показали, что максимальная эффективность сахароснижающей терапии отмечалась в сочетании с различными сахароснижающими препаратами, в частности с пиоглитазоном, или тройной терапии в комбинации с метформином плюс пиоглитазон [56, 58].

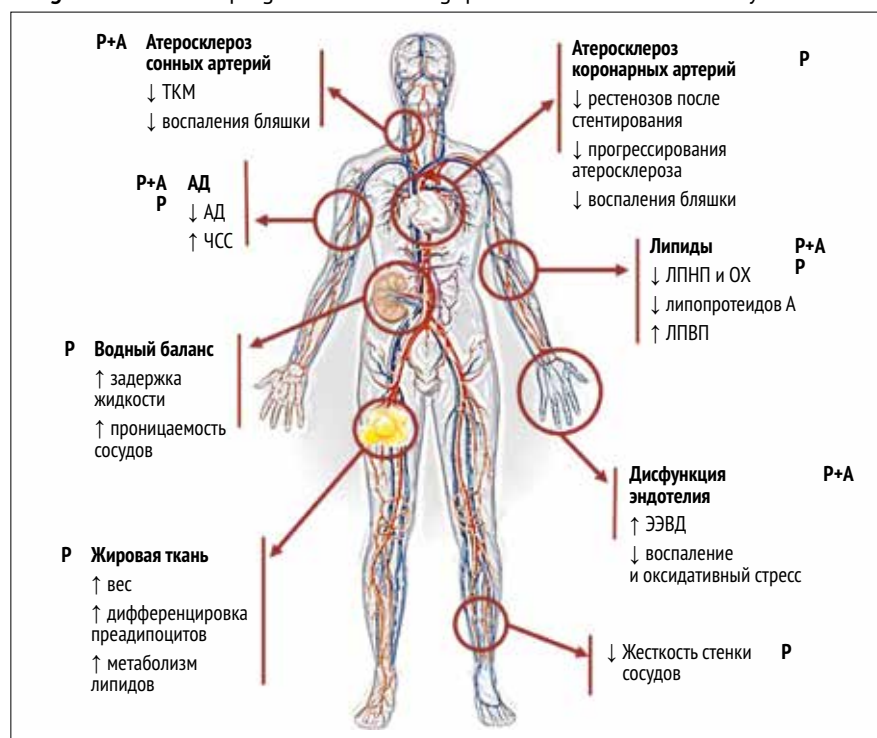
С точки зрения фармакокинетики не сообщалось о клинически значимых негативных лекарственных взаимодействиях между двумя препаратами, а фиксированная комбинация «алоглиптин/пиоглитазон» достигает критериев биоэквивалентности. С фармакодинамической точки зрения комбинация «алоглиптин/пиоглитазон» доказала более высокую эффективность снижения уровня глюкозы, чем каждый препарат в отдельности [63, 64].

Наряду с этим, терапия фиксированной комбинацией «алоглиптин/пиоглитазон» является удобной в применении

● **Рисунок 5.** Динамика снижения HbA1c на фоне терапии алоглиптин и пиоглитазон
 ● **Figure 5.** Changes in HbA1c level reduction on therapy with alogliptin and pioglitazone



● **Рисунок 6.** Влияние пиоглитазона и алоглиптина на сердечно-сосудистую систему
 ● **Figure 6.** Effects of pioglitazone and alogliptin on the cardiovascular system



Примечание: Р – пиоглитазон, А – алоглиптин, Р+А – пиоглитазон + алоглиптин.

и упрощает сложные схемы лечения пациентов с диабетом. Это может быть важно для пациентов с СД 2-го типа, которые часто имеют сопутствующие заболевания и, следовательно, часто получают многочисленные лекарства. Такая комбинация имеет несколько преимуществ, которые помогают пациентам с диабетом 2-го типа достичь целевых показателей гликемии: аддитивные фармакодинамические эффекты двух соединений, приводящие к большей эффективности, по сравнению с монотерапией более

высокими дозами; более ограниченный риск нежелательных явлений из-за более низкой дозы каждого соединения по сравнению с монотерапией; улучшенное соблюдение режима лечения [32, 46].

В настоящеем такая сочетанная терапия («алоглиптин/пиоглитазон») представляет собой рациональный подход к лечению СД2 с превосходной эффективностью и благоприятным профилем безопасности, поскольку дополнительные механизмы действия могут быть нацелены на несколько аспектов нарушения гликемического контроля и функций β -клеток [59]. Пероральная комбинация «алоглиптин/пиоглитазон» не увеличивает риск гипогликемии из-за специфического механизма действия каждого препарата [63].

Вместе с тем терапия комбинацией «алоглиптин/пиоглитазон» может быть эффективным и безопасным вариантом у пациентов с СД 2-го типа даже в начале лечения в виду того, что

у большинства больных имеется инсулинорезистентность. Поскольку комбинация «алоглиптин/пиоглитазон» продемонстрировала проектирующую способность по отношению к β -клетке, она может хорошо позиционироваться на ранних этапах лечения СД 2-го типа, что также подтверждается результатами исследований [43].

Поступила / Received 03.03.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2024
 Принята в печать / Accepted 20.03.2024

Список литературы / References

- Богданова ЕА, Шустов СБ, Свистов АС, Кицышин ВП. Особенности ишемии миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с ишемической болезнью сердца по данным суточного мониторингирования электрокардиограммы. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2012;(1):44. Режим доступа: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/44-48.pdf>.
- Bogdanova EA, Shustov SB, Svistov AS, Kitsyshin VP. Characteristics of myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease based on the data of 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;(1):44. (In Russ.) Available at: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/44-48.pdf>.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ (ред.). *Осложнение сахарного диабета: лечение и профилактика*. М.: МИА; 2017.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(25):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepikina O et al. Standards of specialized diabetes care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(25):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139(17):2022–2031. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038868>.
- Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(8):657–669. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.04.009>.
- Салухов ВВ, Халимов ЮШ, Шустов СБ, Кадин ДВ. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193–205. <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
- Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SB, Kadin DV. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
- DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links: the Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270–1287. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1684-1>.
- Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01294-7>.
- Пешева ЕД, Фадеев ВВ. Пиоглитазон – забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):366–371. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/download/95453/PDF>.
- Pesheva ED, Fadeev VV. Pioglitazone is a forgotten hypoglycemic drug with proven cardioprotective and nephroprotective properties. *Consilium Medicum*.

- 2021;23(4):366–371. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/download/95453/PDF>.
11. Djouadi F, Lecarpentier Y, Hébert JL, Charron P, Bastin J, Coirault C. A potential link between peroxisome proliferator-activated receptor signalling and the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2009;84(1):83–90. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp183>.
 12. Салухов ВВ, Ковалевская ЕА. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиорепротективных свойств. *Медицинский совет*. 2022;16(10):10–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21>.
 - Salukhov VV, Kovalevskaya EA. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardioprotective agent. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):10–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21>.
 13. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561–1573. <https://doi.org/10.1001/jama.299.13.1561>.
 14. Салухов ВВ, Котова МЕ. 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. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>.
 - Salukhov VV, Kotova ME. 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 Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>.
 15. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(2):157–163. <https://doi.org/10.2337/dc09-5302>.
 16. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>.
 17. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305–315. <https://doi.org/10.7326/m15-1774>.
 18. Салухов ВВ, Ильинская ТА, Минаков АА. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):39–52. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>.
 - Salukhov VV, Ilyinskaya TA, Minakov AA. 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 Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>.
 19. Clarke GD, Solis-Herrera C, Molina-Wilkins M, Martinez S, Merovci A, Cersosimo E et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in subjects with diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1530–1536. <https://doi.org/10.2337/dc17-0078>.
 20. Вербовой АФ, Вербовая НИ, Долгих ЮА. Симбиоз кардиологии и эндокринологии. *Медицинский совет*. 2020;(14):80–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-80-89>.
 - Verbovaya AF, Verbovaya NI, Dolgikh YA. Symbiosis of cardiology and endocrinology. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(14):80–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-80-89>.
 21. Ильинская ТА, Кицышин ВП, Салухов ВВ. Влияние нарушения регуляции углеводного обмена на циркадную вариабельность гликемии и ее роль в развитии кардиоваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Фарматека*. 2021;(4):84–89. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.84-89>.
 - Ilyinskaya TA, Kitsyshin VP, Salukhov VV. Influence of impaired regulation of carbohydrate metabolism on circadian glycemic variability and its role in the development of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmateca*. 2021;(4):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.84-89>.
 22. Кицышин ВП, Салухов ВВ, Демидова ТА, Сардинов РТ. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):38–42. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94447>.
 - Kitsyshin VP, Salukhov VV, Demidova TA, Sardinov RT. Circadian model of carbohydrate metabolism regulation in normal. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):38–42. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94447>.
 23. Song J, Walsh MF, Igwe R, Ram JL, Barazi M, Dominguez LJ, Sowers JR. Troglitazone reduces contraction by inhibition of vascular smooth muscle cell Ca²⁺ currents and not endothelial nitric oxide production. *Diabetes*. 1997;46(4):659–664. <https://doi.org/10.2337/diab.46.4.659>.
 24. Gale EA. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet*. 2001;357(9271):1870–1875. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04960-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04960-6).
 25. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):151. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1270-y>.
 26. Yang T. Kidney-specific gene targeting: insight into thiazolidinedione-induced fluid retention. *Nephrology*. 2006;11(3):201–206. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00566.x>.
 27. Saad S, Agapiou DJ, Chen XM, Stevens V, Pollock CA. The role of Sgk-1 in the upregulation of transport proteins by PPAR- γ agonists in human proximal tubule cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(4):1130–1141. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn614>.
 28. Шестакова МВ, Анциферов МБ, Аметов АС, Галстян ГР, Демидова ТЮ, Мкртумян АМ, Петунина НА. Возможности применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в условиях современной парадигмы лечения сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(2):193–197. <https://doi.org/10.14341/DM12757>.
 - Shestakova MV, Antsiferov MB, Ametov AS, Galstyan GR, Demidova TY, Mkrtumyan AM, Petunina NA. Possibilities of application a fixed combination of alogliptin and pioglitazone for type 2 diabetes mellitus treatment. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):193–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12757>.
 29. de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, Visseren FLJ, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>.
 30. Asakura M, Kim J, Asanuma H, Nakama Y, Tsukahara K, Higashino Y et al. Cardiovascular outcomes in patients with previous myocardial infarction and mild diabetes mellitus following treatment with pioglitazone: reports of a randomised trial from The Japan Working Group for the Assessment Whether Pioglitazone Protects DM Patients Against Re-Infarction (PPAR study). *EClinicalMedicine*. 2018;4-5:10–24. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.09.006>.
 31. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, Clark AL, Dormandy JA, Ferrannini E, Anker SD. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol*. 2012;162(1):20–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.039>.
 32. Демидова ТЮ, Кочина АС. Алоглиптин и пиоглитазон. Перспективы комбинированного применения. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(4):62–68. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-62-68>.
 - Demidova TYu, Kochina AS. Alogliptin and pioglitazone. Perspectives of combined administration. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(4):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-62-68>.
 33. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):111–134. <https://doi.org/10.2337/dc20-S010>.
 34. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535–e578. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000450>.
 35. Демидова ИЮ, Горохова ТВ. Эффективность применения пиоглитазона в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2009;(3):26–31. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/effektivnost_primeneniya_pioglitazona_v_lechenii_bolnykh_sakharnym_diabetom_2_tipa.html?forgot_password=yes.
 - Demidova IYu, Gorokhova TV. Efficacy of pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Effective Pharmacotherapy*. 2009;(3):26–31. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/effektivnost_primeneniya_pioglitazona_v_lechenii_bolnykh_sakharnym_diabetom_2_tipa.html?forgot_password=yes.
 36. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2361–2371. <https://doi.org/10.1185/03007990903156111>.
 37. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2315–2317. <https://doi.org/10.2337/dc08-1035>.
 38. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):906–914. <https://doi.org/10.1111/dom.12102>.
 39. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1239–1246. <https://doi.org/10.1111/dom.12377>.
 40. Kaku K, Mori M, Kanoo T, Katou M, Seino Y. Efficacy and safety of alogliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 12-week, placebo-controlled trial followed by an open-label, long-term extension phase. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(15):2121–2130. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.956722>.
 41. Мкртумян АМ, Белолипецкий ЯА. ТанDEM алоглиптина и пиоглитазона – новый союз в борьбе с сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(31):18–36. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/90f/Mkrtumyan.pdf>.

- Mkrtumyan AM, Belolipetsky YA. Tandem of Alogliptin and Pioglitazone is a New Alliance in the Fight Against Diabetes Type 2. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(31):18–36. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/90f/Mkrtumyan.pdf>.
42. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(9):1781–1792. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.599371>.
 43. Сидоров АВ. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидил-пептидазы 4: сравнительный обзор. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(25):24–48. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48>. Sidorov AV. Clinical Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: Comparative Review. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(25):24–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48>.
 44. Van Raalte DH, van Genugten RE, Eliasson B, Möller-Goede DL, Mari A, Tura A et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various Alogliptin: A Review aspects of beta-cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):565–574. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0639>.
 45. Jurczyk A, Diiorio P, Brostowin D, Leehy L, Yang C, Urano F et al. Improved function and proliferation of adult human beta cells engrafted in diabetic immunodeficient NOD-scid IL2rnull mice treated with alogliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:493–499. <https://doi.org/10.2147/dms.o.s53154>.
 46. Cavender MA, White BW, Liu Y, Massaro JM, Bergenstal RM, Mehta CR et al. Total cardiovascular events analysis of the EXAMINE trial in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2018;41(8):1022–1027. <https://doi.org/10.1002/clc.22960>.
 47. Katakami N, Mita T, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial for the prevention of diabetic atherosclerosis using a DPP-4 inhibitor: the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(12):893–902. <https://doi.org/10.5551/jat.18333>.
 48. Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T et al. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with diabetes type 2: the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care*. 2015;39(1):139–148. <https://doi.org/10.2337/dc15-0781>.
 49. Мкртумян АМ, Егшатын ЛВ. Алоглиптин – высокоселективный ингибитор ДПП-4 с фокусом на кардиоваскулярную безопасность. *Медицинский совет*. 2016;(5):104–107. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1335/1295>. Mkrtumyan AM, Egshatyan LV. Alogliptin: a highly selective DPP-4 inhibitor with a focus on cardiovascular safety. *Medsitsinskiy Sovet*. 2016;(5):104–107. Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1335/1295>.
 50. Сухарева ОЮ, Шмушкович ИА, Шестакова ЕА, Шестакова МВ. Система инкретинов при сахарном диабете 2-го типа: сердечно-сосудистые эффекты. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(6):33–42. Режим доступа: https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/61/12?locale=ru_RU. Sukhareva OYu, Shmushkovich IA, Shestakova EA, Shestakova MV. The incretin system in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular effects. *Problemy Endokrinologii*. 2012;58(6):33–42. (In Russ.) Available at: https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/61/12?locale=ru_RU.
 51. Демидова ТЮ, Ушанова ФО, Жаркова ПО. Гликемические и негликемические преимущества применения фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в управлении сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология*. 2021;(4):39–48. Режим доступа: <https://endo-club.ru/upload/iblock/48c/48cfa4ea1d78aab62fd9677fcb4154e5.pdf>. Demidova TYu, Ushanova FO, Zharkova PO. Glycemic and non-glycemic benefits of using the fixed dose combination of alogliptin and pioglitazone in management of diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2021;(4):39–48. (In Russ.) Available at: <https://endo-club.ru/upload/iblock/48c/48cfa4ea1d78aab62fd9677fcb4154e5.pdf>.
 52. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):906–914. <https://doi.org/10.1111/dom.12102>.
 53. Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K. Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(3):21–29. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.614936>.
 54. Eliasson B, Möller-Goede D, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Fleck P et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2012;55(4):915–925. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2447-3>.
 55. Keating GM. Alogliptin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2015;75:777–796. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0385-y>.
 56. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2406–2408. <https://doi.org/10.2337/dc10-0159>.
 57. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(12):1088–1096. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01463.x>.
 58. Van Raalte DH, van Genugten RE, Eliasson B, Möller-Goede DL, Mari A, Tura A et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):565–574. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0639>.
 59. Tomlinson B, Chan P, Lam CWK. An overview of alogliptin + pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(1):29–42. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1985465>.
 60. Моргунов ЛЮ. Алоглиптин: эффективность, безопасность, новые возможности. *Медицинский совет*. 2020;(7):42–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-42-49>. Morgunov LYu. Alogliptin: efficiency, safety, new possibilities. *Medsitsinskiy Sovet*. 2020;(7):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-42-49>.
 61. Салухов ВВ, Шипилова ДА, Минаков АА. Отдаленные результаты перевода пациентки с терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в комбинации с метформином на ингибитор дипептидил-пептидазы-4 в комбинации с пиоглитазоном и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2024;27(1):104–109. <https://doi.org/10.14341/DM13062>. Salukhov VV, Shipilova DA, Minakov AA. Long-term results of transferring the patient from therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in combination with metformin to a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in combination with pioglitazone and inhibitor of type 2 sodium-glucose cotransporter in type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):104–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13062>.
 62. Шестакова МВ, Анциферов МБ, Аметов АС, Галстян ГР, Демидова ТЮ, Зилов АВ и др. Какие новые возможности для клинической практики открывает исследование VERIFY и какова его ценность для пациентов с впервые выявленным СД 2 типа? Совместное заключение по итогам экспертного совета. 6 ноября 2019 г. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):106–110. <https://doi.org/10.14341/DM12404>. Shestakova MV, Antsiferov MB, Ametov AS, Galstyan GR, Demidova TY, Zilov AV et al. What are new opportunities for clinical practice the verify study opens and which values for native diabetes patients? Joint conclusion on the advisory board results. November 6, 2019. 2020;23(1):106–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12404>.
 63. Pan C, Han P, Ji Q, Li C, Lu J, Yang J et al. Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A multicentre randomized double-blind placebo-controlled Phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong. *J Diabetes*. 2017;9(4):386–395. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12425>.
 64. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical evaluation of the alogliptin plus pioglitazone combination for type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6):1005–1020. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1041499>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов

Написание текста – В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, Т.А. Ильинская

Сбор и обработка материала – В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, Т.А. Ильинская

Обзор литературы – В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, Т.А. Ильинская

Анализ материала – В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, Т.А. Ильинская

Редактирование – В.В. Салухов

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov

Text development – Vladimir V. Salukhov, Elena A. Kovalevskaya, Tatyana A. Ilyinskaya

Collection and processing of material – Vladimir V. Salukhov, Elena A. Kovalevskaya, Tatyana A. Ilyinskaya

Literature review – Vladimir V. Salukhov, Elena A. Kovalevskaya, Tatyana A. Ilyinskaya

Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Elena A. Kovalevskaya, Tatyana A. Ilyinskaya

Editing – Vladimir V. Salukhov

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru

Ковалевская Елена Александровна, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; fili-elena@yandex.ru

Ильинская Татьяна Александровна, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; tany120982@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department (Advanced Therapy for Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Elena A. Kovalevskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Department (Advanced Therapy for Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; fili-elena@yandex.ru

Tatyana A. Ilyinskaya, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department (Advanced Therapy for Doctors), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; tany120982@mail.ru

Приоритеты самоконтроля гликемии – важная составляющая успеха терапии сахарного диабета

Е.В. Бирюкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ru

М.В. Шинкин², <https://orcid.org/0000-0003-1548-1487>, m.shinkin@mknc.ru

¹ Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Новогиреевская ул., д. 1

Резюме

Эффективное лечение сахарного диабета (СД) – важная задача современной медицины. Хроническая гипергликемия – ключевой фактор в патогенезе хронических диабетических осложнений, определяющих прогноз жизни. Достижение и поддержание оптимального гликемического контроля имеет первостепенное значение для лечения СД и снижения риска всего спектра диабетических осложнений. Обсуждается роль самоконтроля гликемии (СКГ) в управлении СД и в профилактике развития диабетических осложнений. Стабильная компенсация СД может быть достигнута при использовании эффективной терапии и регулярного СКГ, несущего точную и оперативную информацию о состоянии углеводного обмена. Лечение СД как хронического заболевания представляет пожизненный процесс, в котором, несомненно, должен участвовать и врач, и пациент. СКГ вовлекает пациентов в лечебный процесс, наделяет их возможностью стать его активным полноценным участником, помогает улучшить гликемический контроль. Отсутствие должного контроля гликемии является одной из причин неудовлетворительных показателей гликемии у многих пациентов с СД. Представлены данные клинических исследований и реальной клинической практики, демонстрирующие улучшение показателей углеводного обмена при регулярном СКГ. Уровень HbA1c начинает значимо улучшаться, как только пациент увеличивает частоту СКГ независимо от типа СД или вида сахароснижающей терапии. Современное понимание СКГ подразумевает определенную кратность систематических измерений уровней глюкозы. Передовые технологии дают дополнительные возможности для достижения оптимального и безопасного уровня глюкозы в крови у пациентов с СД с помощью современных глюкометров. Соответствие стандартам точности является наиболее важным критерием для выбора глюкометра при удобстве и простоте его в использовании.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипергликемия, гликированный гемоглобин, гипогликемии, глюкометры

Для цитирования: Бирюкова ЕВ, Шинкин МВ. Приоритеты самоконтроля гликемии – важная составляющая успеха терапии сахарного диабета. *Медицинский совет.* 2024;18(6):36–43. <https://doi.org/10.21518/ms2024-202>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Priorities of self-monitoring of glycemia: an important component of successful diabetes management

Elena V. Biryukova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ru

Mikhail V. Shinkin², <https://orcid.org/0000-0003-1548-1487>, m.shinkin@mknc.ru

¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Abstract

Effective treatment of diabetes mellitus (DM) is modern medicine's big challenge. Chronic hyperglycemia is a key factor in the pathogenesis of chronic diabetic complications that determine life prognosis. Achieving and maintaining optimal glyce-mic control is crucial for the management of diabetes and minimizing the risk of the whole range of diabetic complications. The role of self-monitoring of glycemia (SMG) in the management of diabetes and in the prevention of diabetic complications is discussed. Stable compensation of DM can be achieved by using effective therapy and regular SMG, which provides accurate and timely information about carbohydrate metabolism status. Treatment of diabetes as a chronic disease is a lifelong process, in which both the doctor and the patient must definitely participate. SMG involves patients in the treatment process, provides them with the opportunity to become its active full-fledged participant, and helps improve glycemic control. Lack of proper glycemic control is one of the reasons for unsatisfactory glycemic levels in many patients with diabetes. Findings from clinical studies and real-world clinical practice demonstrating an improvement in carbohydrate metabolism markers due to regular SMG are presented. HbA1c levels begin to improve significantly as soon as the patient improves the frequency of SCG, regardless of the type of DM or the type of glucose-lowering therapy. The modern understanding of SMG implies a certain frequency of routine measurements of glucose levels. Advanced technologies provide additional opportunities to achieve optimal and safe blood glucose levels in patients with DM using modern blood glucose meters. Compliance with standards of accuracy is the most important criterion for choosing a blood glucose meter that is convenient and easy to use.

Keywords: diabetes mellitus type 2, hyperglycemia, glycated hemoglobin, hypoglycemia, blood glucose meters

For citation: Biryukova EV, Shinkin MV. Priorities of self-monitoring of glycemia: an important component of successful diabetes management. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-202>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективный и безопасный контроль гликемии крайне важен для всех пациентов с сахарным диабетом (СД), что затрагивает здоровье очень многих людей – популяция пациентов с СД за счет СД2 увеличивается эпидемическими темпами (10,5% от мирового населения) [1]. Значительно медленнее растет число пациентов с СД1, распространенность которого ежегодно увеличивается на 0,34% [2]. Вызывает тревогу тот факт, что СД2, начавшийся в молодом возрасте, имеет более неблагоприятное течение заболевания и высокий риск долгосрочных осложнений [3]. Например, в национальном многоцентровом исследовании SEARCH, проведенном в США, риск нефропатии, ретинопатии и периферической нейропатии был на 14,0, 3,5 и 9,2% выше среди молодых людей с диагнозом СД2, установленным в возрасте до 20 лет, по сравнению с пациентами с СД1 при сопоставимом возрасте и продолжительности заболевания [4].

Достижение и поддержание оптимального гликемического контроля имеет первостепенное значение для лечения СД и снижения риска всего спектра диабетических осложнений, связанных с заболеванием. Развитие и прогрессирование специфических микрососудистых осложнений ассоциировано с качеством контроля гликемии, в то время как макрососудистых – с комплексом вмешательств по снижению сердечно-сосудистого риска: отказ от курения, снижение избыточной массы тела, контроль гликемии, артериального давления, липидснижающая терапия [5, 6].

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ КАК КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Гипергликемия является ключевым фактором в патогенезе хронических осложнений СД. Патологическое влияние гипергликемии реализуется путем многих механизмов, участвующих в формировании осложнений СД, включающих активацию полиолового, гексозаминового пути метаболизма глюкозы, пути протеинкиназы C, окислительный стресс на фоне гиперпродукции реактивных форм кислорода, ускоренное гликирование клеточных и внеклеточных белков, активацию тромбоцитов, воспаление, эндотелиальную дисфункцию (рис. 1) [7–9]. Для гипергликемии характерны протромботические нарушения в системе гемостаза: повышение агрегационной активности тромбоцитов, подавление фибринолитической активности, активации факторов тромбообразования (фактора фон Виллебранда, факторов VII, VIII, X). Хроническая гипергликемия, наблюдаемая при СД2, приводит к процессу

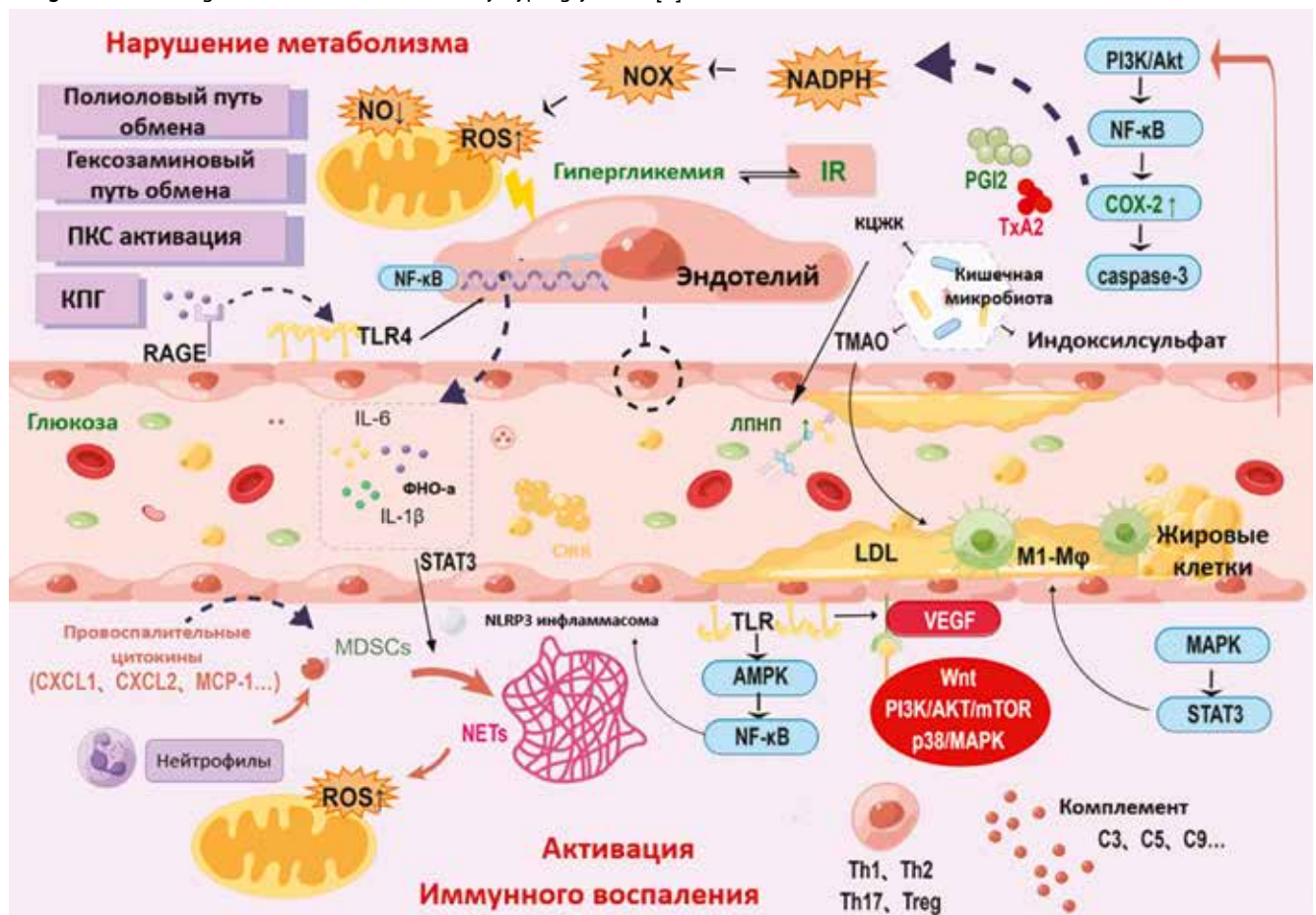
гликозилирования белков, включая процесс неферментативного гликозилирования (гликирования) как результат реакции Майяра, которому подвержены различные белки организма. В ходе этого процесса происходит интенсивное образование glycation end product, AGE (необратимые конечные продукты гликирования (КПГ)). В результате внутриклеточного образования и накопления КПГ и их предшественников (метилглиоксаль и др.) модифицируются структура и функции белков, в т. ч. ферментных, что вызывает устойчивые повреждения клеток, воспаление, нарушение регенерации. Накопленные КПГ за период длительной неконтролируемой гипергликемии сохраняются длительное время даже при дальнейшем достижении гликемического контроля [7, 9, 10]. Гипергликемия способствует гликозилированию апопротеина В (апо-В). В результате нарушается процесс распознавания и связывания апо-В-содержащих ЛПНП с рецепторами-ЛПНП, снижается их клиренс. Это приводит к увеличению времени жизни ЛПНП, которые подвергаются окислению, что приводит к образованию пенистых клеток в сосудистой стенке, тем самым ускоряя процессы атерогенеза, способствуя развитию атеросклеротической бляшки [8, 11, 12]. Недавние исследования показали, что в патогенезе диабетических осложнений задействованы опосредованные гипергликемией сложные эпигенетические модификации, а также нарушения микроРНК [8, 13].

Концентрация глюкозы в течение дня у пациента с СД подвержена влиянию различных факторов, что может проявляться нефизиологическими колебаниями ее уровня от высоких до низких значений как в дневное, так и в ночное время. Данные указывают на то, что вариабельность уровня глюкозы в крови ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска, повышенным риском когнитивных нарушений у пожилых пациентов и ухудшением эндотелиальной, почечной дисфункции [14–16]. Недавнее исследование DEVOTE 2 показало, что более высокая ежедневная вариабельность гликемии натошак связана с повышенным риском тяжелой гипогликемии и смертности от всех причин [17].

Необходимость тщательного гликемического контроля опирается на обширную доказательную базу [18, 19]. Вместе с тем проблемы, связанные с достижением должного метаболического контроля и развитием хронических осложнений СД, пока решить не удастся. Согласно результатам метаанализа 24 исследований, проведенного K. Khunti, только 42,8% пациентов достигают целевого уровня глюкозы в крови [20].

Первостепенным является решение вопроса, как улучшить прогноз заболевания. Современное эффективное управление СД – это комплексный процесс, который включает многие взаимосвязанные компоненты

- **Рисунок 1.** Патологические механизмы, реализуемые гипергликемией [7]
 ● **Figure 1.** Pathological mechanisms realized by hyperglycemia [7]



КПГ – конечные продукты гликирования, Akt – Akt-киназа, AMPK – аденозинмонофосфат (AMP)-АМФ-активируемая протеинкиназа, Caspase-3 – каспаза 3, COX-2 – циклооксигеназа-2, CXCL1 – хемокиновый (мотив C-X-C) лиганд 1, CXCL2 – хемокиновый (мотив C-X-C) лиганд 2, СЖК – свободные жирные кислоты, IL-1β – интерлейкин-1 бета, IL-6 – интерлейкин-6, IR – инсулинорезистентность, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, LPS – липополисахарид, M1 – Mφ-макрофаги, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1, MDSCs – миелоидные клетки-супрессоры, NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки, NF-κB – ядерный фактор «каппа-би», NLRP3 – инфламасома, NO – оксид азота, NOX – NADPH-оксидаза, PGI2 – простагландин I2, RAGE – рецептор КПГ, ROS – активные формы кислорода, КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты, STAT3 – преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3, Th1 – Т-хелпер 1, Th2 – Т-хелпер 2, Th17 – Т-хелпер 17, TLR – толл-подобный рецептор, TLR4 – толл-подобный рецептор 4, TMAO – триметиламин-N-оксид, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, Treg – регуляторные Т-клетки, TxA2 – тромбоксан A2, PI3K – ферменты фосфоинозитид-3-киназы, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, Wnt – сигнальный путь Wnt

и предполагает тесное взаимодействие врача и пациента для достижения гликемического контроля. Имеет значение рациональное питание, дозированные физические нагрузки, медикаментозные вмешательства, основанные на сахароснижающей фармакотерапии с высокой эффективностью и низким риском гипогликемий, достижение и поддержание нормальной массы тела, самоконтроль гликемии (СКГ) и обучение больных (рис. 1) [21, 22].

Оценка показателей гликемического контроля, которая включает данные о среднем уровне гликемии (уровень HbA1c) за длительный период, позволяет ответить на вопросы: насколько эффективна проводимая сахароснижающая терапия, каков прогноз для развития диабетических осложнений. На практике существует целый ряд факторов негликемического характера, которые влияют на уровень HbA1c, искажая его значение, и в ряде случаев затрудняют правильную оценку [21, 23, 24]. Выделяют факторы, которые могут повышать уровень HbA1c, к ним относятся анемии, хроническая алкогольная болезнь, употребление салицилатов и опиоидов, более редкие состояния – спленэктомия

и выраженная гипербилирубинемия. Понижает уровень HbA1c беременность, гемолитические анемии, прием препаратов железа, B12, эритропоэтинов, витаминов E, C и других антиоксидантов в больших дозах, антиретровирусная терапия, переливание крови или эритроцитарной массы, выраженная триглицеридемия. Существует ряд состояний, которые могут и повышать, и понижать уровень HbA1c. В частности, генетические факторы, почечная недостаточность, различные гемоглобинопатии, высокие дозы витаминов C и E. HbA1c имеет неоценимое значение для диагностики и лечения СД, но он не дает информации касательно ежедневного уровня глюкозы в крови, эпизодов гипогликемии или вариabельности уровня глюкозы [23].

Не менее важно иметь данные оперативного контроля о ежедневном в разные временные периоды уровне гликемии, что помогает увидеть показатели, выходящие за пределы целевых значений, влияние факторов питания, физической активности, понять, насколько эффективна и безопасна в данный момент назначенная терапия СД, как ее модифицировать и улучшить результат [25, 26].

Несмотря на то что наиболее оптимальным инструментом контроля гликемии является суточное мониторирование глюкозы, отражающее все колебания ее уровня, этот метод исследования глюкозы практически неосуществим для большинства пациентов с СД в повседневной жизни. СКГ – самый простой и, возможно, наиболее практичный инструмент для оценки эффективности и безопасности контроля гликемии. СКГ играет очень важную роль в ежедневном мониторинге уровня глюкозы в плазме и дополняет тестирование HbA1c при оценке гликемического контроля [26–28].

ЗНАЧЕНИЕ САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

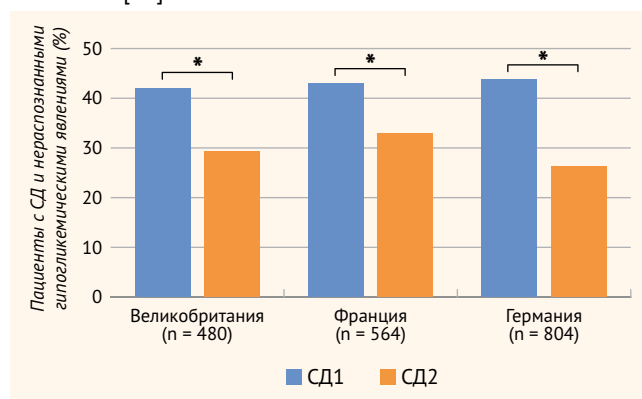
Регулярный самоконтроль гликемии – значимый компонент управления СД, несущий точную и оперативную информацию о состоянии углеводного обмена. Важность проведения регулярного СКГ у пациентов с СД отмечена в российских и международных рекомендациях [23, 29, 30]. В частности, в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA, 2023 г.) в отношении выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД подчеркивается важность здорового образа жизни, обучения и поддержки по самоконтролю СД наряду с фармакотерапией заболевания (рис. 2) [29].

Клиническая значимость СКГ была убедительно доказана в многочисленных клинических исследованиях (КИ), в которых применялся этот метод контроля глюкозы; уровень HbA1c начинает значимо улучшаться, как только пациент увеличивает частоту СКГ независимо от типа СД или вида сахароснижающей терапии [31–33]. Результаты большого метаанализа показали, что использование СКГ пациентами с СД было связано со снижением HbA1c на 0,27 и на 1,23% при исходном уровне показателя от 8 до 10% и > 10% соответственно [34].

Раннее интенсивное лечение СД, направленное на достижение целевых показателей гликемии, существенно превосходит эффекты позднего достижения компенсации углеводного обмена после длительного периода неудовлетворительных показателей гликемии [5].

● **Рисунок 2.** Количество пациентов с сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию, у которых фиксировались нераспознанные гипогликемические состояния [38]

● **Figure 2.** Number of patients with diabetes mellitus receiving insulin therapy who reported undiagnosed hypoglycemic conditions [38]



В рандомизированном КИ (2021 г.) пациентам с впервые выявленным СД2 (n = 4 987 пациентов) была назначена сахароснижающая терапия и проанализирован вклад СКГ в поддержание целевых значений гликемии. Одна группа пациентов проводила СКГ с частотой более 7 раз в неделю, во второй группе СКГ использовали реже, не ежедневно. Сахароснижающая терапия в обеих группах была сопоставимой: препараты сульфонилмочевины, метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы ДПП-4, акарбоза. Разница между группами лечения по уровню HbA1c составила 0,55% начиная с 3-го мес. наблюдения. Более качественный контроль гликемии сохранялся в группе регулярного СКГ в течение 12 мес. [35].

Под современным пониманием СКГ подразумевается не только определенная кратность регулярных измерений уровней глюкозы крови, он является четким ориентиром, используемым как врачом, так и пациентом для оценки результата проводимой терапии и своевременной ее коррекции по мере необходимости (структурированный самоконтроль) [26, 28]. Метаанализ Y. Нои подтвердил, что систематический СКГ дополнительно снижает уровень HbA1c, однако большее преимущество СКГ выявлено в группе пациентов, которые не только регулярно контролировали уровень глюкозы в крови, но и скорректировали свой план лечения СД на основе его результатов, что подчеркивает важность именно структурированного СКГ [36].

Структурированный СКГ является основой не только эффективности проводимой сахароснижающей терапии, но и профилактики гипогликемии. Решающее значение СКГ имеет для оптимизации безопасности и эффективности режима инсулинотерапии. Инсулинотерапия жизненно необходима для всех пациентов с СД1. По мере увеличения длительности заболевания у пациентов с СД2 прогрессирует дефицит инсулина. Поэтому для достижения и поддержания рекомендованных целевых показателей гликемии возникает потребность в инсулине на более поздних этапах СД2. Эффективность и безопасность лечения инсулином связана с обязательным регулярным СКГ, который помогает приобрести пациенту с СД навыки гибкого управления дозами различных препаратов инсулина в зависимости от количества углеводов в пище, физической активности и уровня гликемии для достижения и поддержания целей терапии.

Гипогликемия может ограничить проведение интенсивного контроля гликемии, который является краеугольным камнем предотвращения осложнений СД [37]. Практика показывает, чем ближе уровень глюкозы в крови к физиологическим значениям, тем меньше риск долгосрочных осложнений, однако у некоторых пациентов может увеличиваться риск гипогликемий. К тому же единичные пациенты способны чувствовать перепады гликемии от 4 до 10 ммоль/л, бессимптомные гипогликемии. Самостоятельно измерение глюкозы крови пациентом позволяет своевременно выявить гипогликемию и, соответственно, осуществить мероприятия, направленные на ее купирование. В исследовании J. Diago-Cabezudo по результатам онлайн-опроса 1 848 пациентов с СД,

получающих инсулинотерапию (из них 50% с СД2), были получены интересные данные [38]. 30% пациентов не всегда могли распознать симптомы гипогликемии; около четверти опрошенных не ощущали характерных симптомов при снижении уровня глюкозы крови ниже нормы. Кроме того, 37% участников сообщило, что стараются поддерживать уровень гликемии выше рекомендованных врачом значений из-за опасения возникновения гипогликемических состояний. 80% респондентов высказало заинтересованность в глюкометрах, способных информировать об отклонениях глюкозы от нормы, как в сторону низких, так и в сторону высоких значений.

Контроль гликемии становится проблематичным при ХБП, особенно на выраженных стадиях снижения функции почек, из-за риска гипогликемических состояний, в т. ч. бессимптомных. У пациентов с СД почечная недостаточность может способствовать развитию гипогликемии за счет изменения клиренса сахароснижающих препаратов, снижения глюконеогенеза в почках и активности контринсулярных механизмов. В исследовании CANDY с участием пациентов с СД2 и ХБП средней и тяжелой степени медиана частоты эпизодов гипогликемии составила 5,3 (интерквартильный диапазон 0,0–11,7) за 30 дней, а среднее время, проведенное в состоянии гипогликемии, – 28 мин/сут [39].

Важно обсудить с пациентом индивидуальные целевые значения основных показателей гликемического контроля и частоту проведения СКГ, что представлено в действующих рекомендациях [23, 29, 30]. К сожалению, в реальности многие пациенты с СД контролируют гликемию нерегулярно и чаще всего проводят измерение глюкозы натощак. В своем исследовании Y. Qi показал, что 54,1% пациентов не знают о частоте проведения СКГ, 67,62 и 95,08% из них не имели представлений о целевом уровне глюкозы в крови натощак и через 2 ч после приема пищи соответственно [40].

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом СКГ при СД2 без осложнений в дебюте заболевания и при недостижении целевых уровней гликемического контроля рекомендовано осуществлять ежедневно не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после приема пищи, на ночь, периодически ночью) [21]. В дальнейшем его частота определяется видом проводимой сахароснижающей терапии. На диетотерапии СКГ рекомендован не менее 1 раза в неделю. В случае применения пероральной сахароснижающей терапии и/или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и/или базального инсулина СКГ осуществляется не менее 1 раза в сутки в разное время и дополнительно один гликемический профиль (измерения не менее 4 раз в сутки) в неделю. На фоне терапии готовыми смесями инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время и дополнительно один гликемический профиль (измерения не менее 4 раз в сутки) в неделю, на интенсифицированной инсулинотерапии – ежедневно не менее 4 раз (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью). При наличии признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний,

появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально. Особенно важен регулярный СКГ при хронической почечной недостаточности, когда мониторинг гликемического контроля с использованием HbA1c должен выполняться с осторожностью [41].

Ясно, что сам по себе СКГ не улучшит показатели гликемии, это происходит в том случае, когда обученный пациент использует результаты измерения уровня глюкозы как отправную точку для принятия самостоятельных решений в разных жизненных ситуациях. Важно мотивировать пациента не только регулярно вносить показатели в дневник СКГ, но и уточнять, в связи с чем произошли те или иные события, анализировать влияние того или иного фактора на уровень глюкозы крови (например, изменения сахароснижающей физической активности, питания и др.). Имея такое наглядное подтверждение, пациент получает возможность многое изменить в своем образе жизни. В конечном итоге СКГ вовлекает пациентов в процесс управления заболеванием, наделяет их способностью стать активным полноценным участником лечебного процесса, помогает улучшить гликемический контроль [26, 28, 30]. Пациент является ключевым игроком в команде по лечению СД, чтобы достичь целевой гликемии, он должен быть обучен и наделен равноправными полномочиями в предупреждении и лечении гипогликемий, а также в подборе лечения под наблюдением врача [42].

Обучение пациентов с СД помогает раскрыть весь потенциал преимуществ СКГ, правильно освоить методы самостоятельного мониторинга, использовать его результаты для повышения эффективности терапии заболевания. Оптимизация лечения СД требует от пациентов с СД2 понимания взаимосвязи между образом жизни (потреблением пищи, физической нагрузкой), терапевтическими вмешательствами и текущими значениями глюкозы в крови – всеми важными факторами, которые включают в обучение самоконтролю [29].

СРЕДСТВА САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

История средств самоконтроля гликемии насчитывает много десятилетий [43]. С расширением и улучшением функциональных характеристик глюкометров в отношении точности, удобства, соответствия современным технологиям обмена информацией увеличивается и понимание пациентами с СД важности регулярного измерения уровня глюкозы в крови в домашних условиях. В настоящее время для СКГ рекомендуется применять персональные глюкометры, в т. ч. с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии [21]. Приборы, передающие данные об уровне глюкозы крови на смартфон, могут использоваться для удаленного мониторинга.

Современные системы СКГ требуют минимального количества крови для исследования и предоставляют показания в течение нескольких секунд, могут подключаться к компьютеру или смартфону. С появлением нового поколения «умных» глюкометров процесс СКГ значительно

упростились и все больше пациентов используют их в повседневной жизни, улучшая результаты терапии СД [44].

Передовые технологии, реализованные в системе Контур Плюс Уан, обеспечивают дополнительные возможности для достижения оптимального и безопасного уровня глюкозы в крови у пациентов с СД (рис. 3). Благодаря интеграции глюкометра с бесплатным мобильным приложением Контур Диабитис (Contour Diabetes), установленным на смартфоне при помощи технологии Bluetooth, значительно увеличивается потенциал активного участия пациента в управлении СД, а оценка результатов измерения становится более простой и удобной. Удобным для пациентов видится и факт наличия в глюкометре технологии «Второй шанс», что позволяет повторно измерить уровень глюкозы при помощи той же тест-полоски: в течение 60 с можно еще раз нанести кровь на тест-полоску в случае недостаточности объема крови при первой попытке.

Точность в работе этого глюкометра помогает в достижении целевого уровня гликемии и снижении риска гипогликемических состояний. Глюкометр Контур Плюс Уан продемонстрировал высокую точность, превосходящую минимальные требования к точности стандарта ISO 15197:2013 [45]. Столь высокая точность измерений, а также удобство использования помогают избежать неправильных решений по лечению, например, ошибок в дозировке инсулина.

Функция «Умная подсветка» (smartLight™) помогает пациентам с СД отслеживать отклонения уровня глюкозы в крови от рекомендованных целевых значений. Прибор оснащен световым индикатором, три цвета которого соответствуют сигналам светофора, что помогает быстро оценить полученную информацию и предпринять активные действия в случае необходимости. В частности, функция

«Умная подсветка» показывает красный цвет, когда результат измерения уровня глюкозы в крови имеет низкое значение. Приложение Контур Диабитис (Contour Diabetes) предлагает пациенту варианты последующих действий, которые необходимо предпринять после получения критически низкого значения показателя, а также возможность автоматически запустить 15-минутный таймер для напоминания о повторном тестировании. Кроме того, приложение Контур Диабитис позволяет установить диапазоны индивидуальных целевых значений глюкозы в крови (целевой диапазон по умолчанию доступен при первой загрузке приложения) и корректировать диапазон нормальных и критических показаний по мере необходимости.

В повседневной жизни пациентам с СД необходимо понимать, что означают полученные результаты СКГ, увидеть, как питание, физическая активность, уровень стресса, другие заболевания влияют на показатели углеводного обмена, и при необходимости соответствующим образом корректировать те или иные факторы образа жизни [46]. Благодаря возможности передачи данных с глюкометра Контур Плюс Уан на смартфон результаты измерений глюкозы в крови автоматически передаются в приложение Контур Диабитис, нет необходимости ежедневного ведения бумажного дневника. У пациента появляется широкие ресурсы для более полноценного сбора и активной обработки информации, поскольку все необходимые данные, влияющие на контроль гликемии, отражаются в электронной версии дневника самоконтроля. В ней пациент может детализировать питание, физическую нагрузку, отмечать количество ХЕ, сахароснижающую терапию (в т. ч. дозу инсулина), добавлять метки до и после приема пищи, фотографии пищи, примечания, голосовые заметки, фиксировать изменения в образе жизни.

- **Рисунок 3.** Компоненты «умной» системы Контур Плюс Уан
- **Figure 3.** Components of Contour Plus One “smart” system



С помощью приложения Контур Диабитис пациенту становится легче интерпретировать полученные результаты СКГ, легче понять, в связи с чем произошли те или иные нефизиологические колебания уровня глюкозы в крови, оценить тенденции в динамике глюкозы крови во взаимосвязи с особенностями питания и уровнем физической активности, изменением сахароснижающей терапии. Напоминания о запланированных измерениях уровня глюкозы в крови или приеме лекарств могут способствовать соблюдению режима лечения [47]. Наблюдение за влиянием питания и физических упражнений на уровень глюкозы в крови может стать мощным мотиватором для улучшения приверженности пациента, помогая укрепить успешное изменение образа жизни [48].

Представляется важным внедрение информационно-коммуникационных технологий в процесс взаимодействия пациента и лечащего врача с целью оптимизации оказания медицинской помощи. С помощью функции отчетов пациент может предоставлять врачу в электронном виде достоверную подробную информацию о мониторинге гликемии, что позволяет совместно выяснить причины

отклонения уровня глюкозы крови и выявить проблемы, требующие обращения к врачу. Функция удаленного контроля представляет возможности просмотра результатов определения глюкозы в крови удаленно для людей, которые следят за здоровьем своих подопечных пациентов с СД (дети/родители, другие пожилые родственники), и действовать быстрее в критических ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование технологий, направленных на увеличение точности, упрощение процедуры измерений глюкозы крови, внедрение информационно-коммуникационных технологий в процесс взаимодействия пациента и лечащего врача, реализованных в системе Контур Плюс Уан, может способствовать повышению эффективности, безопасности сахароснижающей терапии и приверженности к лечению пациентов с СД. 

Поступила / Received 01.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2024

Принята в печать / Accepted 11.04.2024

Список литературы / References

- Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107–111. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>.
- Liu J, Ren ZH, Qiang H, Wu J, Shen M, Zhang L, Lyu J. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1415. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09502-x>.
- Wu H, Patterson CC, Zhang X, Ghani RBA, Magliano DJ, Boyko EJ et al. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;185:109785. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109785>.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938–45. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2795>.
- Черников АА, Северина АС, Шамхалова МШ, Шестакова МВ. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):126–134. <https://doi.org/10.14341/7674>.
- Chernikov AA, Severina AS, Shamhalova MSh, Shestakova MV. The role of «metabolic memory» mechanisms in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(2):126–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/7674>.
- Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes*. 2014;63(1):282–290. <https://doi.org/10.2337/db13-0782>.
- Xue C, Chen K, Gao Z, Bao T, Dong L, Zhao L et al. Common mechanisms underlying diabetic vascular complications: focus on the interaction of metabolic disorders, immuno-inflammation, and endothelial dysfunction. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):298. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-01016-w>.
- Marcovecchio ML. Complications of Acute and Chronic Hyperglycemia. *US Endocrinology*. 2017;13(1):17–21. <https://doi.org/10.17925/USE.2017.13.01.17>.
- Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5 Suppl.):S35–42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.055>.
- Yamagishi S, Nakamura N, Suematsu M, Kaseda K, Matsui T. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Mol Med*. 2015;21(Suppl. 1):S32–40. <https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00067>.
- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137–188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>.
- Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886–899. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8>.
- Pirola L. The DCCT/EDIC study: epigenetic clues after three decades. *Diabetes*. 2014;63(5):1460–1462. <https://doi.org/10.2337/db14-0238>.
- Liang S, Yin H, Wei C, Xie L, He H, Liu X. Glucose variability for cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16:45. <https://doi.org/10.1186/s40200-017-0323-5>.
- Wei F, Sun X, Zhao Y, Zhang H, Diao Y, Liu Z. Excessive visit-to-visit glycaemic variability independently deteriorates the progression of endothelial and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):67. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0300-0>.
- Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Boccardi V, Vestini F, Lettieri B et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2169–2174. <https://doi.org/10.2337/dc10-0389>.
- Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia*. 2018;61(1):48–57. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4423-z>.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- Ambrosi P, Daumas A, Villani P, Giorgi R. Glycosylated Hemoglobin as a Surrogate for the Prevention of Cardiovascular Events in Cardiovascular Outcome Trials Comparing New Antidiabetic Drugs to Placebo. *Cardiology*. 2020;145(6):370–374. <https://doi.org/10.1159/000506004>.
- Khunti K, Ceriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:137–148. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.004>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 11-й выпуск. М.; 2023. Режим доступа: https://www.endocrincenter.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/2023_alg_sum.pdf.
- Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns*. 2016;99(6):926–943. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.11.003>.
- Selvin E. Hemoglobin A_{1c}-Using Epidemiology to Guide Medical Practice: Kelly West Award Lecture 2020. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2197–2204. <https://doi.org/10.2337/dci21-0035>.
- Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes*. 2009;1(1):9–17. <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2009.00009.x>.
- McGeoch G, Derry S, Moore RA. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(6):423–440. <https://doi.org/10.1002/dmrr.749>.
- Майоров АЮ, Мельникова ОГ, Филиппов ЮИ. Вопросы самоконтроля гликемии в практике лечения сахарного диабета. *Справочник поликлинического врача*. 2012;1(2):32–36. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tanxdb>.
- Mayorov AY, Melnikova OG, Filippov Yul. Issues of self-monitoring of glycemia in the diabetes treatment practice. *Spravochnik Poliklinicheskogo*

- Vracha. 2012;(12):32–36. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tanxdb>.
27. Schnell O, Hanefeld M, Monnier L. Self-monitoring of blood glucose: a pre-requisite for diabetes management in outcome trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(3):609–614. <https://doi.org/10.1177/1932296814528134>.
 28. Benjamin EM. Self-Monitoring of Blood Glucose: The Basics. *Clin Diabetes*. 2002;20(1):45–47. <https://doi.org/10.2337/diaclin.20.1.45>.
 29. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl. 1):S111–S127. <https://doi.org/10.2337/dc23-S007>.
 30. Rao PV, Makkar BM, Kumar A, Das AK, Singh AK, Mithal A et al. RSSDI consensus on self-monitoring of blood glucose in types 1 and 2 diabetes mellitus in India. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2018;38:260–279. <https://doi.org/10.1007/s13410-018-0677-3>.
 31. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess*. 2010;14(12):1–140. <https://doi.org/10.3310/hta14120>.
 32. Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M et al. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes*. 2010;2(3):203–211. <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2010.00081.x>.
 33. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care*. 2011;34(2):262–267. <https://doi.org/10.2337/dc10-1732>.
 34. Poolsup N, Suksoomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(12):775–784. <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0091>.
 35. Sia HK, Kor CT, Tu ST, Liao PY, Wang JY. Self-monitoring of blood glucose in association with glycemic control in newly diagnosed non-insulin-treated diabetes patients: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):1176. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81024-x>.
 36. Hou YY, Li W, Qiu JB, Wang XH. Efficacy of blood glucose self-monitoring on glycemic control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis. *Int J Nurs Sci*. 2014;1(2):191–195. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2014.05.005>.
 37. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384–1395. <https://doi.org/10.2337/dc12-2480>.
 38. Willis WD, Diago-Cabezudo JI, Madec-Hily A, Aslam A. Medical resource use, disturbance of daily life and burden of hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: results from a European online survey. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013;13(1):123–130. <https://doi.org/10.1586/erp.12.80>.
 39. Ahmad I, Zelnick LR, Batacchi Z, Robinson N, Dighe A, Manski-Nankervis JE et al. Hypoglycemia in People with Type 2 Diabetes and CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(6):844–853. <https://doi.org/10.2215/CJN.11650918>.
 40. Qi Y, Feng W. Cause analysis and nursing countermeasures of self-monitoring of blood glucose in diabetic patients. *Electronic J Pract Clin Nurs*. 2017;16:44–45. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-2479.2017.16.034>.
 41. Моргунов ЛЮ. Гипогликемия и возможности пероральной терапии сахарного диабета типа 2 при хронической болезни почек. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018;7(4):23–31. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-14003>.
 42. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(8):1711–1721. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0316-2>.
 43. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2012;69(2):83–93. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22872934>.
 44. Evans JM, Mackison D, Emslie-Smith A, Lawton J. Self-monitoring of blood glucose in Type 2 diabetes: cross-sectional analyses in 1993, 1999 and 2009. *Diabet Med*. 2012;29(6):792–795. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03567.x>.
 45. Freckmann G, Jendrike N, Baumstark A, Pleus S, Liebing C, Haug C. User Performance Evaluation of Four Blood Glucose Monitoring Systems Applying ISO 15197:2013 Accuracy Criteria and Calculation of Insulin Dosing Errors. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):683–697. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0392-6>.
 46. Pleus S, Freckmann G, Schauer S, Heinemann L, Ziegler R, Ji L et al. Self-Monitoring of Blood Glucose as an Integral Part in the Management of People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2022;13(5):829–846. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01254-8>.
 47. Jimenez G, Lum E, Huang Z, Theng YL. Reminders for medication adherence in Type 2 diabetes management apps. *J Pharm Pract Res*. 2020;50(1):78–81. <https://doi.org/10.1002/jppr.1595>.
 48. Parkin CG, Davidson JA. Value of self-monitoring blood glucose pattern analysis in improving diabetes outcomes. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(3):500–508. <https://doi.org/10.1177/193229680900300314>.

Информация об авторах:

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; lana@obsudim.ru

Шинкин Михаил Викторович, научный сотрудник отдела эндокринных и метаболических нарушений, врач-эндокринолог, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, Новогиреевская ул., д. 1; m.shinkin@mknc.ru

Information about the authors:

Elena V. Biryukova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; lana@obsudim.ru

Mikhail V. Shinkin, Research Associate of the Department of Endocrine and Metabolic Disorders, Endocrinologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; m.shinkin@mknc.ru

Метаболический фон как базис коморбидности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Ф.О. Ушанова✉, <https://orcid.org/0000-0001-5512-6899>, fati_2526@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Основной причиной смертности среди людей с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) являются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), риск развития которых в данной когорте повышается в 2–4 раза. Особенности метаболического фона у коморбидных пациентов с СД2 характеризуются агрессивным течением дислипидемий с преобладанием атерогенных ее форм. Несмотря на достижение целевых показателей липидов на фоне терапии статинами, остаточный риск сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе больных остается достаточно высоким. Результаты ряда крупных исследовательских работ указывают на то, что важную роль в этом может играть гипертриглицеридемия. В связи с чем не менее значимой целью профилактики и контроля кардиоваскулярного риска при нарушениях углеводного обмена, помимо ЛПНП, являются триглицериды (ТГ). Согласно консенсусному заявлению Европейского общества атеросклероза, риск АССЗ становится клинически значимым при уровне ТГ натощак $>1,7$ ммоль/л. Основным инструментом контроля гипертриглицеридемии на сегодняшний день является терапия фибратами. По имеющимся данным комбинация статинов и фенофибрат более эффективна в снижении общего холестерина, ЛПНП, ТГ и повышении ЛПВП. На сегодняшний день фенофибрат является единственной молекулой, показавшей оптимальный профиль безопасности и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. В Российских клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена от 2023 г. предложено разделение пациентов на 3 основные категории по выраженности повышения ТГ, от которого зависит тактика ведения: 1,7–2,3 ммоль/л; 2,3–5 ммоль/л; ≥ 5 ммоль/л. У лиц с уровнем ТГ $>2,3$ ммоль/л на фоне терапии статинами умеренной или высокой интенсивности рекомендовано использование фенофибрат, предпочтительно в комбинации со статинами.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипертриглицеридемия, атеросклероз, фибраты, фенофибрат, дислипидемия

Для цитирования: Демидова ТЮ, Ушанова ФО. Метаболический фон как базис коморбидности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2024;18(6):45–52. <https://doi.org/10.21518/ms2024-137>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic background as the basis for comorbidity in patients with type 2 diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Fatima O. Ushanova✉, <https://orcid.org/0000-0001-5512-6899>, fati_2526@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The main cause of death among people with DM2 is atherosclerotic cardiovascular diseases (ARDS), the risk of which in this cohort increases 2–4 times. The features of the metabolic background in comorbid patients with type 2 diabetes mellitus are characterized by an aggressive course of dyslipidemia with a predominance of its atherogenic forms. Despite the achievement of lipid targets on the background of statin therapy, the residual risk of cardiovascular diseases in this group of patients remains quite high. The results of a number of major research papers indicate that hypertriglyceridemia may play an important role in this. In this regard, triglycerides (TG) are no less important for the prevention and control of cardiovascular risk in carbohydrate metabolism disorders, in addition to LDL. According to the consensus statement of the European Atherosclerosis Society, the risk of ASD becomes clinically significant at an empty stomach TG level >1.7 mmol/L. The main tool for controlling hypertriglyceridemia today is fibrate therapy. According to available data, the combination of statins and fenofibrate is more effective in reducing total cholesterol, LDL, TG and increasing HDL. To date, fenofibrate is the only molecule that has shown an optimal safety profile and reduced risk of cardiovascular diseases. In the Russian clinical guidelines on lipid metabolism disorders from 2023, it was proposed to divide patients into 3 main categories according to the severity of the increase in TG, on which the management tactics depend: 1.7–2.3 mmol/L; 2.3–5 mmol/L; ≥ 5 mmol/L. In individuals with TG levels >2.3 mmol/L on the background of moderate or high intensity statin therapy, the use of fenofibrate is recommended, preferably in combination with statins.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, fibrates, fenofibrate, dyslipidemia

For citation: Demidova TYu, Ushanova FO. Metabolic background as the basis for comorbidity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-137>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) в настоящее время сохраняет позиции одной из основных причин инвалидизации и смертности пациентов во всем мире. Распространенность СД стремительно растет, опережая прогнозы ведущих профессиональных медицинских сообществ. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) в настоящее время число взрослых людей с СД достигло 537 млн человек. К 2030 г. прогнозируется рост заболеваемости СД до 643 млн, а к 2045 г. ожидается поражение 783 млн человек, причем более 90% всех случаев приходится на СД 2-го типа (СД2)¹. А в Российской Федерации по данным Федерального регистра СД на январь 2021 г. численность больных СД составляет 4 799 552 человека, 92,5% из которых имеют СД2 [1]. Основной причиной смертности среди людей с СД2 являются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), риск развития которых в данной когорте повышается в 2–4 раза [2]. Более того, СД2 из-за его тесной связи с атеросклерозом считают самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска (ССР). Пациенты данной группы характеризуются целым комплексом проатерогенных метаболических расстройств, к которым относят, кроме гипергликемии, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), атерогенную дислипидемию. Согласно данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, включавшего более 21 тыс. человек, и национального регистра АГ, распространенность СД среди лиц с АГ составляет около 14% [3, 4]. Также по результатам ЭССЕ-РФ установлена высокая распространенность нарушений липидного обмена, так, частота выявления гиперхолестеринемии у жителей разных регионов нашей страны в среднем составила $58,4 \pm 0,34\%$, а гипертриглицеридемии – $26,4 \pm 1,11\%$ [5]. В целом дислипидемия очень распространена при СД2, поражая, по разным источникам, примерно 72–85% пациентов. По данным исследования K. Haile et al., выполненного в Юго-Западной Эфиопии, к примеру, распространенность дислипидемии у лиц с СД2 составила 68,1%, при этом вероятность развития дислипидемии у больных АГ и СД2 была в 2,65 раза выше, чем у лиц без СД [6].

Дислипидемия, в том числе при СД, включает в себя широкий спектр липидных нарушений, однако, в последние несколько десятилетий основной фокус внимания был сконцентрирован на значимости холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). При этом все большее внимание стало уделяться проблеме так называемого остаточного риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), который связан с недостаточным снижением сердечно-сосудистого риска (ССР) на фоне гиполипидемической терапии, несмотря на достижение целевых значений ЛПНП [7]. Более того, у пациентов с СД2 и метаболическим синдромом в большинстве случаев имеет место так называемая смешанная дислипидемия,

характеризующаяся гипертриглицеридемией (ГТГ), при умеренном повышении ЛПНП, а также снижением ЛПВП. Это стало основанием для расширения фокуса внимания многих специалистов на изучение роли так называемого холестерина не-липопротеидов высокой плотности (не-ЛПВП), включающего, помимо ЛПНП, такие атерогенные частицы, как липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), содержащие аполипопротеин В, а также хиломикроны и их богатые триглицеридами (ТГ) остатки [8].

Вклад ГТГ в суммарный ССР в общей популяции до сих пор остается предметом дискуссий. Распространенность ГТГ в общей популяции по разным данным составляет около 10% [9]. В нашей стране распространенность ГТГ выше и составляет 29%, при этом в большинстве случаев она имеет смешанный характер в сочетании с повышением как общего холестерина, так и ЛПНП [10]. Согласно данным Национального исследования здоровья и питания (NHANES) за 2007–2014 гг., опубликованным в 2019 г., ГТГ встречается у более трети пациентов с целевыми показателями ЛПНП на фоне терапии статинами в США. При этом почти 40% пациентов с СД и умеренным повышением уровня ТГ, включая находившихся на терапии статинами, имеют умеренный или высокий 10-летний риск развития АССЗ ($\geq 20\%$) [11]. По результатам недавнего датского исследования, уровень ТГ был связан с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов на ранних стадиях СД2 (всего 27 080 участников): при ТГ от 1,0 до 1,9 ммоль/л относительный риск (ОР) развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) с поправкой на искажающий фактор составил 1,14 (95% ДИ 1,00–1,29), при ТГ 2,0–2,9 ммоль/л – 1,30 (95% ДИ 1,12–1,51), а при значении $\geq 3,0$ ммоль/л – 1,44 (95% ДИ 1,20–1,73) [12]. В работе Y. Wang et al. также была подчеркнута роль ГТГ в повышении риска ССЗ только в когорте пациентов с СД2, но не в общей популяции: повышение уровня ТГ на 1 логарифмическую единицу у участников с СД было связано с повышением на 30% многофакторного скорректированного риска смертности от ССЗ (ОР 1,30; 95% ДИ 1,08–1,56), но не у лиц без диабета (ОР 0,95; 95% ДИ 0,83–1,07) [13]. Аналогично гипотеза о вкладе именно ГТГ в риск развития ССЗ при СД2 была подтверждена в исследовании ACCORD-Lipid, продемонстрировавшем, что снижение уровня ТГ фенофибратом не уменьшало значимо риск ССЗ в общей группе, в то время как в группе пациентов с СД2 с ГТГ частота ССЗ снижалась на 31% [14]. Таким образом, большинство имеющихся на сегодняшний день исследований подчеркивает значимость ГТГ в отношении как прогноза развития, так и снижения рисков АССЗ в когорте людей с СД2.

ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ ТРИГЛИЦЕРИД-БОГАТЫХ ЧАСТИЦ

Механизмы развития атеросклеротических кардиоваскулярных расстройств у пациентов с неблагоприятным метаболическим фоном сложны и многообразны. При СД2, как было указано ранее, наблюдается преобладание

¹ International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

липопротеинов, богатых ТГ и обладающих проатерогенными свойствами, включая ЛПОНП и хиломикроны (ХМ), вырабатываемые печенью и кишечником соответственно [15], а также фракции мелких плотных ЛПНП, которые, ввиду подверженности к гидроксилированию и окислению, характеризуются снижением антиатерогенных свойств [2]. Такие особенности липидного профиля при СД могут определять альтернативные аспекты развития атеросклероза. Метаболический сдвиг на фоне инсулинорезистентности стимулирует катаболизм жирных кислот и связанную с ним липид-индуцированную токсичность (липотоксичность). Гипертриглицеридемия способствует образованию мелких плотных ЛПНП с потенциально повышенной атерогенностью и более мелких и плотных частиц ЛПВП с нарушенным липидомом и протеомом и дефектными ангиопротекторными функциями. Степень, в которой эти изменения способствуют ССР, остается спорной. Согласно консенсусному заявлению Европейского общества атеросклероза, риск АССЗ становится клинически значимым при уровне ТГ натощак $>1,7$ ммоль/л, в то время как уровень ТГ >10 ммоль/л определяет высокий риск панкреатита [16].

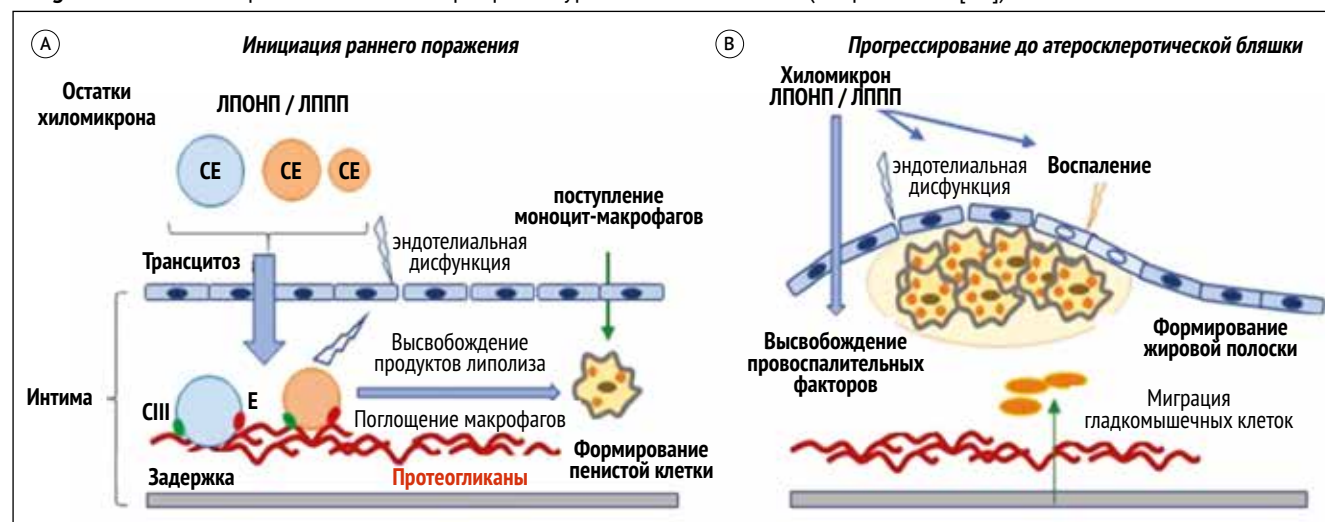
Основной причиной развития ГТГ при СД2 является резистентность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, в результате чего повышается липолиз и избыточное количество образующихся свободных жирных кислот (СЖК) поступает в портальный кровоток. Это приводит к активному синтезу печенью ТГ и ЛПОНП. В дополнение в условиях гипергликемии подавляется активность эндотелиальной липопротеинлипазы (ЛПЛ), участвующей в расщеплении ТГ и ЛПОНП, что способствует поддержанию их повышенной концентрации. В то же время активность печеночной ЛПЛ повышается, что приводит к ускоренному разрушению ЛПВП. Мелкие липидные частицы, богатые ТГ, благодаря своему размеру (<70 нм) могут проникать в стенку артерии путем транцитоза через эндотелиальный слой. При их повышенных уровнях в плазме скорость притока превышает скорость выхода, что приводит

к накоплению частиц в субэндотелиальном пространстве. Эти липопротеиновые частицы могут прикрепляться к внеклеточному матриксу (протеогликанам), причем это взаимодействие усиливается присутствием апопротеина (апо) СIII и апоЕ на поверхности частиц, при деградации которых высвобождаются биологически активные липиды, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию и воспаление. Моноциты-макрофаги, поглощая липопротеины, обогащенные холестерином, на стадии ранних поражений превращаются в пенистые клетки (рис. 1А) [16]. В последующем при повторяющихся циклах поступления липопротеинов и миграции макрофагов образуется жировая полоска (рис. 1В) [16]. Дальнейшие клеточные изменения включают миграцию медиальных гладкомышечных клеток в область поражения, и, т. к. богатые ТГ частицы обладают прокоагулянтной активностью, происходит увеличение агрегации тромбоцитов. В конечном итоге формируется нестабильная сложная бляшка, которая при поверхностной эрозии или механическом разрыве может привести к образованию тромба и потенциальной окклюзии просвета с последующим клиническим событием.

Интересно, что недавние исследования показали, что аномалии в липопротеинах, содержащих апопротеин В (апоВ), богатых ТГ, могут предшествовать резистентности к инсулину. В последние годы появились также данные о потенциальной первичной роли дислипидемии в развитии и прогрессировании СД2. Основное внимание в этом отношении фокусируется на роли именно ремнантного (остаточного) холестерина, представленного всеми атерогенными фракциями, помимо ЛПНП. Так, в исследовании PREVENTD подтверждена связь специфических циркулирующих липидов, в первую очередь мелких частиц ЛПОНП, богатых ТГ, с развитием СД2 [17]. Согласно данным были получены в недавнем корейском популяционном когортном исследовании, продемонстрировавшем, что повышение концентрации ТГ, ЛПНП и не-ЛПВП в сыворотке крови на каждые 10 мг/дл были связаны с повышением риска развития СД2 на

● **Рисунок 1.** Формирование атеросклеротической бляшки при сахарном диабете 2-го типа (адаптировано из [16])

● **Figure 1.** The build-up of atherosclerotic plaque in type 2 diabetes mellitus (adapted from [16])



3,9, 1,7 и 3,5% соответственно, в то время как повышение ремнантного холестерина на каждые 10 мг/дл было связано с увеличением риска СД2 на 13,1%. Причем положительная зависимость между уровнем остаточного холестерина и частотой СД2 наблюдалась в разных возрастных группах, даже с поправкой на пол, статус курения, физическую активность, ИМТ, уровень глюкозы натощак, наличие гипертензии и ХБП, а также прием статинов и фибратов (рис. 2) [18].

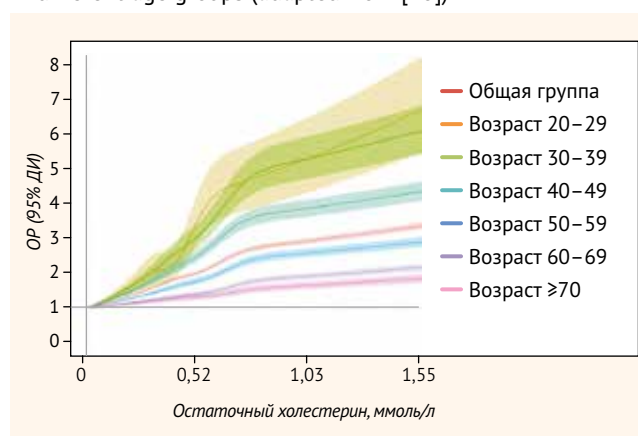
ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В КОНТРОЛЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Препаратами первой линии в контроле дислипидемий на протяжении последних десятилетий являются ингибиторы ГМГ-КоА (статины). Статины обладают доказанным профилем эффективности в отношении контроля, в первую очередь ЛПНП. Большинство действующих руководств по лечению дислипидемии сегодня рекомендуют при неэффективности стандартной дозы статинов интенсификацию терапии путем увеличения дозировки, и лишь при неэффективности данного шага добавление к терапии фибратов. Однако, учитывая смешанный характер дислипидемии при СД2, характеризующейся повышенным уровнем не только ЛПНП, но и ЛПОНП и ТГ, а также снижением ЛПВП, может быть целесообразным раннее назначение комбинированной гиполипидемической терапии с включением фибратов в терапию групп высокого риска.

Статины являются мощными гиполипидемическими средствами, которые ингибируют внутриклеточный синтез холестерина в гепатоцитах, увеличивают экспрессию поверхностных рецепторов ЛПНП, ответственных за элиминацию этих ЛПНП, в результате чего их концентрация снижается в плазме. Фибраты же, в свою очередь, усиливают активность ЛПЛ, участвующей в гидролизе ТГ, а также увеличивают число ЛПНП-рецепторов и стимулируют эндоцитоз ЛПНП печенью. В работе R. Bharti et al. проводилась сравнительная оценка эффективности

● **Рисунок 2.** Риск сахарного диабета 2-го типа в зависимости от уровня ремнантного холестерина в разных возрастных группах (адаптировано из [18])

● **Figure 2.** T2DM risk according to remnant cholesterol levels in different age groups (adapted from [18])



и безопасности высоких доз розувастатина (40 мг) ($n = 79$) с комбинацией умеренной дозы розувастатина (20 мг) и фенофибрат (145 мг) ($n = 88$) у пациентов с ИБС и смешанной дислипидемией [19]. Комбинация статинов и фенофибрат оказалась более эффективна в снижении ЛПНП ($-11,0\%$, 95% ДИ $-17,7\%$, $-4,3\%$, $p < 0,001$), ТГ ($-18,4\%$, 95% ДИ $-32,0\%$, $-4,7\%$, $p < 0,0001$) и повышении ЛПВП ($14,9\%$, 95% ДИ $8,3\%$, $21,4\%$, $p < 0,001$). Комбинация гиполипидемических средств также продемонстрировала преимущество в отношении переносимости, т. к. 5 пациентов группы монотерапии высокими дозами статинов были исключены из исследования ввиду развития побочных реакций, в то время как в группе комбинированной терапии таких случаев не зарегистрировано. В исследованиях «Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes» (FIELD) [20] и «The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes» (ACCORD) [21] оценивалась эффективность фенофибрат отдельно или в качестве дополнения в когорте пациентов с СД2. В отношении кардиоваскулярных событий значимого влияния не получено, в то же время лечение фенофибратом оказало влияние на прогрессирование диабетической ретинопатии, значительно снижая потребность в лазеркоагуляции сетчатки по сравнению с плацебо. Хотя основной механизм благоприятного влияния фенофибрат на осложнения со стороны глаз остается неясным, предполагается, что он оказывает плеiotропное действие, выходящее за рамки модификации липидного обмена. Однако нейтральное влияние фенофибрат на сердечно-сосудистые исходы, наблюдаемое в исследованиях FIELD и ACCORD, ограничило широкое применение фенофибрат у пациентов с СД с высоким риском ССЗ. В недавней работе N. Kim et al. также было получено, что фенофибрат при добавлении к статинам был связан с более низким риском прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов с СД2 и метаболическим синдромом [22].

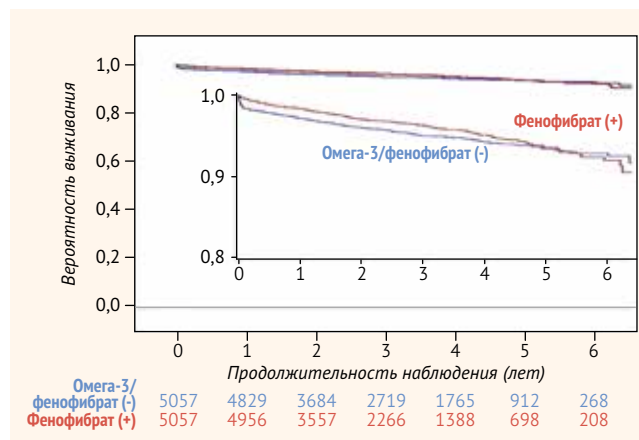
Использование фенофибрат в рамках популяционного когортного исследования данных Национальной службы медицинского страхования Южной Кореи [23] было связано с более низким уровнем общей и сердечной смертности, а также сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 в течение 3-летнего наблюдения. Первичная конечная точка была значительно ниже в группе использования фенофибрат по сравнению с теми, кто не использовал ни фенофибрат, ни омега-3-жирные кислоты (13,4 против 15,5 на 1000 человеко-лет; ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,94; $p = 0,010$) (рис. 3).

Сердечно-сосудистая смертность (1,8 против 3,1 на 1000 человеко-лет; ОР 0,59; 95% ДИ 0,352–0,987; $p = 0,0446$), смерть от всех причин (7,6 против 15,3 на 1000 человеко-лет; ОР 0,437; 95% ДИ 0,340–0,562; $p < 0,0001$) (рис. 4) и инсульт (6,5 против 8,6 на 1000 человеко-лет; ОР 0,621; 95% ДИ 0,463–0,833; $p = 0,0015$) также были значительно ниже в группе применения фенофибрат.

Полученные данные указывают на долгосрочную клиническую эффективность применения фенофибрат у пациентов с СД2 в отношении смертности и сердечно-сосудистых исходов.

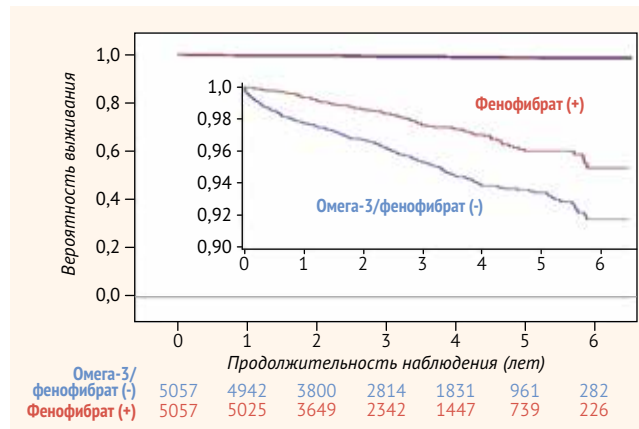
● **Рисунок 3.** Показатель выживаемости по первичному комбинированному исходу (инфаркт миокарда, инсульт, чрескожное коронарное вмешательство и сердечно-сосудистая смертность) в зависимости от использования / неиспользования фенофибрат (p = 0,0097)

● **Figure 3.** Survival estimates for primary composite outcome (myocardial infarction, stroke, percutaneous coronary intervention and cardiovascular mortality) according to fenofibrate use vs. non-use (p = 0.0097)



● **Рисунок 4.** Показатель выживаемости по смертности от всех причин в зависимости от использования / неиспользования фенофибрат (p < 0,0001)

● **Figure 4.** Survival estimates for all-cause mortality according to fenofibrate use vs. non-use (p < 0.0001)



ПОЗИЦИИ КОНТРОЛЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ СД2 В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ И КОНСЕНСУСНЫХ ДОКУМЕНТАХ

Коррекция дислипидемии является неотъемлемой частью управления СД2 и предиабета [24]. Согласно Консенсусному заявлению Американской ассоциации клинических эндокринологов [25], всем пациентам с СД2 для оценки риска АССЗ необходимо исследование липидного профиля, включающего, помимо общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПВП. При выявлении дислипидемии на первом этапе необходимо исключить вторичные причины, а также некоторые семейные формы нарушений липидного обмена. В некоторых случаях могут быть использованы вспомогательные инструменты оценки ССР, включая аполипопротеин В, С-реактивный белок, показатель коронарного

кальция и другие, включенные в калькуляторы 10-летнего риска АССЗ. Вторым шагом рассматривается модификация образа жизни, направленная на снижение веса, коррекцию питания и расширение физической активности. Все пациенты разделяются на категории риска для определения целей гиполипидемической терапии. Так, в консенсусном заявлении Американской ассоциации клинических эндокринологов 2023 г. указано:

■ при продолжительности СД2 <10 лет и <2 дополнительных традиционных факторов риска АССЗ без поражения органов-мишеней определяется высокий 10-летний риск АССЗ (<10%): целевой уровень ЛПНП <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л), апо В <90 мг/дл (<2,3 ммоль/л) и уровень холестерина не-ЛПВП <130 мг/дл (<4,2 ммоль/л);

■ при СД2 >10 лет с ≥2 традиционными факторами риска АССЗ и отсутствием поражения органов-мишеней определяется очень высокий 10-летний риск АССЗ (10–20%): целевой уровень ЛПНП <70 мг/дл (<1,8 ммоль/л), апо В <80 мг/дл (<2,0 ммоль/л) и уровень холестерина не-ЛПВП <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л);

■ при СД2 или предиабете в сочетании с установленным АССЗ или поражением органа-мишени (систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка, расчетная скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м², или лодыжечно-плечевой индекс <0,9) – крайне высокий риск АССЗ (>20%): целевой уровень ЛПНП <55 мг/дл (<1,4 ммоль/л), апо В <70 мг/дл (<1,8 ммоль/л) и уровень холестерина не-ЛПВП <90 мг/дл (<2,3 ммоль/л).

Согласно действующим в РФ клиническим рекомендациям по ведению нарушений липидного обмена (2023 г.) выделяют следующие категории 10-летнего риска АССЗ: низкий, средний, высокий, очень высокий [26]. Наличие у пациентов СД исключает его отношение к категории среднего или низкого риска. Так, для пациентов очень высокого риска рекомендовано достижение целевого уровня ЛПНП <1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50% от исходного через 8 ± 4 нед. терапии как для первичной, так и вторичной профилактики ССО. При этом для пациентов с подтвержденным АССЗ, перенесших повторное сосудистое событие в течение 2 лет (в любом сосудистом бассейне), несмотря на прием максимально переносимой дозы статина, целевой уровень ЛПНП составляет <1,0 ммоль/л. У пациентов высокого риска рекомендовано достижение уровня ЛПНП <1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного.

В качестве первой линии при дислипидемии у лиц с СД2 при отсутствии противопоказаний рекомендовано использование статинов (таблица). Пациентам с высоким риском (СД2 с <10% 10-летним риском) следует начинать терапию статинами умеренной интенсивности, что приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП в диапазоне от 30 до 40%. Для пациентов с предиабетом преимущества терапии статинами следует оценивать в контексте оценки риска АССЗ и незначительного риска прогрессирования СД2 при использовании статинов. Людям с очень высоким риском (10–20% 10-летний риск) и крайне высоким риском (>20% 10-летний риск) рекомендуется назначение

● **Таблица.** Интенсивность терапии статинами (адаптировано из [25])

● **Table.** Intensity of statin therapy (adapted from [25])

Препарат	Низкая интенсивность	Умеренная интенсивность	Высокая интенсивность
Симвастатин 10 мг	10 мг	20–40 мг	–
Ловастатин 20 мг	20 мг	40 мг	–
Флувастатин 20–40 мг	20–40 мг	40 мг 2 раза в день/80 мг XL	–
Питавастатин 1 мг	1 мг	2–4 мг	–
Аторвастатин	–	10–20 мг	40–80 мг
Розувастатин	–	5–10 мг	20–40 мг

высокоинтенсивной терапии статинами, снижающей уровень ЛПНП на 50–60%.

При назначении статинов следует помнить про проявления непереносимости, встречающиеся по некоторым данным в 5–20% случаев, к которым относятся различные проявления миопатии, реже – рабдомиолиз.

Если целевые уровни ХС ЛПНП не могут быть достигнуты с помощью максимально переносимой терапии статинами, предлагается рассмотреть возможность добавления ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба (10 мг/день). При недостижении целевых значений липидов на фоне применения максимально переносимого статина в сочетании с эзетимибом, возможна дополнительная терапия секвестрантами желчных кислот (колесевелам, колестипол, холестирамин) или бемпедоевой кислотой (ингибитор аденозинтрифосфат-цитратлиазы, препарат не зарегистрирован в РФ). У пациентов с экстремальным риском, у которых показатели липидов выше целевых значений при максимальном высокоинтенсивном приеме статинов в сочетании с вышеупомянутой дополнительной терапией, может возникнуть необходимость в более агрессивной терапии ингибитором пропротеинконвертазы субтилизин / кексин типа 9 (PCSK9i) или инклисираном (миРНК PCSK9) с учетом утвержденных показаний и их доступности.

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

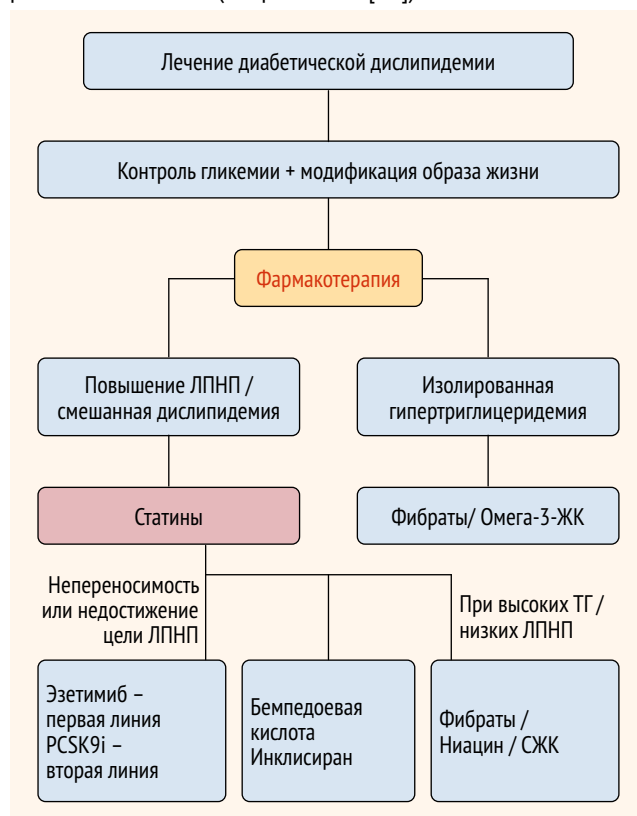
В актуальных практических руководствах по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена большое внимание уделяется проблеме достижения и удержания целевых показателей как ЛПНП, так и уровня ТГ < 1,7 ммоль/л. Основными препаратами для коррекции ГТГ являются фибраты, которые снижают уровень ТГ в сыворотке и повышают уровень ЛПВП посредством активации рецептора, активирующего пролифератор пероксисом (PPAR-α), а также способствуют умеренному снижению уровня ЛПНП. Фенофибрат снижает концентрацию ТГ на 30–50%. Его эффекты наблюдаются у пациентов с СД высокого риска и ГТГ. Исследование FIELD показало, что фенофибрат следует рассматривать у лиц с гипертриглицеридемией, низким уровнем ЛПВП и высоким ССР, но не рассматривается в качестве замены статинам [20].

Метаанализ с участием 45 058 участников показал, что фибраты снижают относительный риск серьезных событий на 10%, а риск коронарных событий на 13% [27].

Повышенные уровни ТГ и низкий уровень ЛПВП синергично увеличивают риск ССО у пациентов с уже достигнутым целевым значением ЛПНП, а оптимальным уровнем ТГ для большинства людей, включая пациентов с СД2, является значение <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл) [26]. На основании чего как в международных, так и в отечественных клинических рекомендациях предложены целевые уровни ТГ. В Российских клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена от 2023 г. представлено разделение пациентов на 3 основные категории по выраженности повышения ТГ, от которого зависит тактика ведения: 1,7–2,3 ммоль/л; 2,4–5 ммоль/л; ≥5 ммоль/л [26]. У лиц с уровнем ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл) на фоне максимально переносимой терапии статинами рекомендовано использование фенофибрата и/или препаратов омега-3-жирных кислот в высоких дозах (до 4 г/сут), предпочтительно в комбинации со статинами. В то же время безрецептурные добавки с рыбьим жиром не одобрены для лечения ГТГ. При уровнях ТГ >200–500 мг/дл (>2,3–5,0 ммоль/л) также предлагается назначать фенофибрат и омега-3 жирные кислоты в дозе до 4 г/сут. Однако место фибратов в снижении ССР во многом зависит от конкретной молекулы. На сегодняшний день фенофибрат является единственной молекулой, показавшей оптимальный профиль безопасности и снижение риска ССЗ. В то же время

● **Рисунок 5.** Алгоритм лечения дислипидемии у пациентов с СД2 (адаптировано из [12])

● **Figure 5.** Algorithm on the management of dyslipidemia in patients with T2DM (adapted from [12])



в исследовании PROMINENT («Пемафибрат для снижения сердечно-сосудистых исходов за счет снижения триглицеридов у пациентов с СД») [28] при приеме пемафибратом частота сердечно-сосудистых событий при СД2 с уровнем ТГ >200 мг/дл не снижалась, несмотря на снижение уровня ТГ, ЛПОНП, остаточного холестерина и Apo-CIII.

Алгоритм назначения гиполипидемической терапии, рекомендованный для пациентов с СД2 с атерогенной дислипидемией, представлен на рис. 5.

Стоит отметить, что уровень ТГ >10 ммоль/л является серьезным предиктором развития острого панкреатита [29]. При тяжелой гипертриглицеридемии (уровни ТГ ≥1000 мг/дл (≥26 ммоль/л)) в дополнение к низкожировой диете, приему фибратов и/или рецептурных омега-3 жирных кислот, в некоторых случаях может потребоваться применение ниацина для снижения уровня ТГ и риска панкреатита. Примечательно, что ниацин может снижать уровни ТГ, но не снижает риск ССЗ и может ухудшать гликемию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД является фактором высокого риска развития атеросклеротических заболеваний. Это связано с более агрессивным течением дислипидемий с преобладанием атерогенных ее форм. Несмотря на эффективные мероприятия, направленные на достижение целевых показателей ЛПНП, в ряде случаев имеет место остаточный риск сердечно-сосудистых событий, обусловленный вкладом ГТГ и других мелких богатых ТГ липидных частиц. Эффективным инструментом снижения кардиоваскулярных рисков у лиц с СД2, в дополнение к статиновым препаратам, относится терапия фенофибратом. Ряд исследований продемонстрировал положительный вклад фенофибрат в снижение ССР у лиц с СД2 разного возраста и разной продолжительности заболевания.



Поступила / Received 03.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2024

Принята в печать / Accepted 18.03.2024

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. 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. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. 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 Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Ye X, Kong W, Zafar MI, Chen LL. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0851-z>.
- Жернакова ЮВ, Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Шальнова СА, Конради АО, Ротарь ОП и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2018;15(1):56–62. https://doi.org/10.26442/2075-082X_15.1.56-62.
- Zhernakova YuV, Chazova IE, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Konradi AO, Rotar OP et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(1):56–62. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2075-082X_15.1.56-62.
- Ощепкова ЕВ, Лазарева НВ, Чазова ИЕ. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). *Системные гипертензии*. 2017;14(2):29–34. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-082X/article/view/29179>.
- Oshchepkova EV, Lazareva NV, Chazova IE. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):29–34. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-082X/article/view/29179>.
- Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15–23. <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>.
- Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(1):15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201619115-23>.
- Haile K, Timerga A. Dyslipidemia and Its Associated Risk Factors Among Adult Type-2 Diabetic Patients at Jimma University Medical Center, Jimma, Southwest Ethiopia. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:4589–4597. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S283171>.
- Luo Y, Peng D. Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: Focus on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2023;28:10742484231189597. <https://doi.org/10.1177/10742484231189597>.
- Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1080-x>.
- Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020;41(1):99–109c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>.
- Karpov Y, Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:115. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0268-2>.
- Fan W, Philip S, Granowitz C, Toth PP, Wong ND. Residual Hypertriglyceridemia and Estimated Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Statin Use in U.S. Adults With Diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2014. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2307–2314. <https://doi.org/10.2337/dc19-0501>.
- Kristensen FPB, Christensen DH, Mortensen MB, Maeng M, Kahlert J, Sørensen HT, Thomsen RW. Triglycerides and risk of cardiovascular events in statin-treated patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a Danish cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01921-5>.
- Wang Y, Fang Y, Magliano DJ, Charchar FJ, Sobey CG, Drummond GR, Gollidge J. Fasting triglycerides are positively associated with cardiovascular mortality risk in people with diabetes. *Cardiovasc Res*. 2023;119(3):826–834. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac124>.
- Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol*. 2011;6(1):9–20. <https://doi.org/10.2217/clp.10.84>.
- Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. Production and Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins: Impact of Diabetes. In: Jenkins AJ, Toth PP (eds). *Lipoproteins in Diabetes Mellitus*. Humana, Cham; 2023, pp. 169–194. https://doi.org/10.1007/978-3-031-26681-2_7.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791–4806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>.
- Sokoiti S, Flores-Guerrero JL, Heerspink HJL, Connelly MA, Bakker SJL, Dullaart RPF. Triglyceride-rich lipoprotein and LDL particle subfractions and their association with incident type 2 diabetes: the PREVEND study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):156. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01348-w>.
- Huh JH, Roh E, Lee SJ, Ihm SH, Han KD, Kang JG. Remnant Cholesterol Is an Independent Predictor of Type 2 Diabetes: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2023;46(2):305–312. <https://doi.org/10.2337/dc22-1550>.
- Bharti RK, Koshewara P, Negi PS, Kaundal PK. Is fixed dose combination of rosuvastatin with fenofibrate more effective than high dose Rosuvastatin inpatients with stable coronary artery disease with mixed dyslipidemia? A study. *Panacea J Med Sci*. 2023;13(2):504–512. <https://doi.org/10.18231/pjms.2023.095>.
- Keach AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy

- (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687–1697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61607-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61607-9).
21. ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563–1574. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>.
 22. Kim NH, Choi J, Kim YH, Lee H, Kim SG. Addition of fenofibrate to statins is associated with risk reduction of diabetic retinopathy progression in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome: A propensity-matched cohort study. *Diabetes Metab*. 2023;49(3):101428. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101428>.
 23. Jo SH, Nam H, Lee J, Park S, Lee J, Kyoung DS. Fenofibrate Use Is Associated With Lower Mortality and Fewer Cardiovascular Events in Patients With Diabetes: Results of 10,114 Patients From the Korean National Health Insurance Service Cohort. *Diabetes Care*. 2021;44(8):1868–1876. <https://doi.org/10.2337/dc20-1533>.
 24. Демидова ТЮ, Плахотная ВМ. Предиабет: фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и «окно возможностей» для их профилактики. *FOCUS Эндокринология*. 2023;4(2):6–11. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-24>. Demidova TYu, Plakhotnyaya VM. Prediabetes: a risk factor for cardiovascular diseases and a window of opportunity for their prevention. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(2):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-24>.
 25. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023;29(5):305–340. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001>.
 26. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
 27. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
 28. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875–1884. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60656-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60656-3).
 29. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923–1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>.
 30. Бойцов СА, Погосова НВ, Аншелес АА, Бадтиева ВА, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.
 31. Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, Badtieva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Демидова
 Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Демидова
 Написание текста – Ф.О. Ушанова
 Сбор и обработка материала – Ф.О. Ушанова
 Обзор литературы – Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова
 Анализ материала – Ф.О. Ушанова
 Статистическая обработка – Ф.О. Ушанова
 Редактирование – Т.Ю. Демидова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova
 Study concept and design – Tatiana Yu. Demidova
 Text development – Fatima O. Ushanova
 Collection and processing of material – Fatima O. Ushanova
 Literature review – Tatiana Yu. Demidova, Fatima O. Ushanova
 Material analysis – Fatima O. Ushanova
 Statistical processing – Fatima O. Ushanova
 Editing – Tatiana Yu. Demidova
 Approval of the final version of the article – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
 Ушанова Фатима Омариевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; fati_2526@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
 Fatima O. Ushanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; fati_2526@mail.ru

Оценка эффективности изолированного и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина у пациентов с подагрой и сахарным диабетом 2-го типа (исследование «ОПОРА»)

В.В. Салухов^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, В.И. Мазуров², И.И. Новиков¹, А.А. Минаков¹, Д.М. Реут¹, Р.А. Башкинов²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. С учетом растущей частоты встречаемости ассоциации подагры и сахарного диабета 2-го типа необходимо изучить влияние на их течение современной терапии.

Цель. Оценить влияние как изолированного, так и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина на метаболические показатели и маркеры воспаления у пациентов с подагрой и СД2.

Материалы и методы. В исследование «ОПОРА» включено 120 мужчин в возрасте 40–65 лет с одновременным наличием подагры и сахарного диабета 2-го типа. Обследуемые были рандомизированы на 3 группы (n = 40): группа 1 (Ф), получающие препарат фебуксостат 80 мг/сут; группа 2 (Э) – эмпаглифлозин 25 мг/сут; группа 3 (ФЭ) – комбинацию препаратов фебуксостат 80 мг/сут + эмпаглифлозин 25 мг/сут. Изучаемые параметры анализировались перед назначением терапии и через 12 нед. лечения.

Результаты. Снижение уровня мочевой кислоты было наиболее значительным в группе 1 (Ф) ($\Delta = 22,3\%$, $p < 0,01$). Наиболее выраженное снижение уровня глюкозы было достигнуто в группе 2 (Э) ($\Delta = 32,2\%$, $p < 0,01$) и группе 3 (ФЭ) ($\Delta = 21,6\%$, $p < 0,01$). В группе 3 (ФЭ) выявлено более значительное снижение уровня инсулина ($\Delta = 26,2\%$, $p < 0,01$) и HOMA-IR ($\Delta = 23,0\%$, $p < 0,01$) через 3 мес.

Наиболее значимое увеличение уровня адипонектина и снижение уровня лептина отмечено в группе 3 (ФЭ), $p < 0,01$. Наибольший эффект в снижении показателей, характеризующих воспаление, наблюдался в группе 3 (ФЭ) в виде достоверного снижения уровня СОЭ, СРБ, ФНО- α . Через 12 нед. отмечено снижение массы тела на ~ 3 кг в группах 2 (Э) и 3 (ФЭ).

Выводы. Комбинация препаратов фебуксостат и эмпаглифлозин обладает аддитивным эффектом в отношении положительного влияния на маркеры воспаления и уровень адипонектина без взаимного ослабления вес-редуцирующего урат-, и сахароснижающего эффектов.

Ключевые слова: гипергликемия, инсулинорезистентность, мочевая кислота, подагра, коморбидность, адипонектин

Для цитирования: Салухов ВВ, Мазуров ВИ, Новиков ИИ, Минаков АА, Реут ДМ, Башкинов РА. Оценка эффективности изолированного и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина у пациентов с подагрой и сахарным диабетом 2-го типа (исследование «ОПОРА»). *Медицинский совет*. 2024;18(6):54–63. <https://doi.org/10.21518/ms2024-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of urate-lowering efficacy of isolated and combined use of febuxostat and empagliflozin in patients with gout and type 2 diabetes mellitus (OPORA Clinical Trial)

Vladimir V. Salukhov^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, Vadim I. Mazurov², Ilya I. Novikov¹, Alexey A. Minakov¹, Dina M. Reut¹, Roman A. Bashkinov²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

² Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Given the increasing frequency of the association of gout and type 2 diabetes, it is necessary to study the impact of modern therapy on their course.

Aim. To evaluate the influence of isolated and combined use of febuxostat and empagliflozin on metabolic parameters and inflammatory markers in patients with gout and type 2 diabetes.

Materials and methods. The “OPORA” study included 120 men aged 40–65 years with the simultaneous presence of gout and type 2 diabetes. The subjects were randomized into 3 groups (n = 40): group 1 (F), receiving febuxostat 80 mg/day; group 2 (E) – empagliflozin 25 mg/day; group 3 (FE) – combination of drugs febuxostat 80 mg/day + empagliflozin 25 mg/day. The studied parameters were analyzed before the appointment of therapy and after 12 weeks of treatment.

Results. The decrease in uric acid levels was most significant in group 1 (F) ($\Delta = 22.3\%$, $p < 0.01$). The most pronounced decrease in glucose levels was achieved in group 2 (E) ($\Delta = 32.2\%$, $p < 0.01$) and group 3 (FE) ($\Delta = 21.6\%$, $p < 0.01$). In group 3 (FE) a more significant decrease in insulin levels was revealed ($\Delta = 26.2\%$, $p < 0.01$) and HOMA-IR ($\Delta = 23.0\%$, $p < 0.01$) after 3 months.

The most significant increase in the level of adiponectin and decrease in the level of leptin was noted in group 3 (FE), $p < 0.01$. The greatest effect in reducing indicators characterizing inflammation was observed in group 3 (FE) in the form of a significant decrease in the levels of ESR, CRP, TNF- α . After 12 weeks, a decrease in body weight of ~3 kg was noted in groups 2 (E) and 3 (FE).

Conclusions. The combination of febuxostat and empagliflozin has an additive effect in positively influencing inflammatory markers and adiponectin levels, without mutual attenuation of urate- and glucose-lowering effects.

Keywords: hyperglycemia, insulin resistance, uric acid, gout, comorbidity, adiponectin

For citation: Salukhov VV, Mazurov VI, Novikov II, Minakov AA, Reut DM, Bashkinov RA. Evaluation of urate-lowering efficacy of isolated and combined use of febuxostat and empagliflozin in patients with gout and type 2 diabetes mellitus (OPORA Clinical Trial). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):54–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-173>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В мире в настоящее время численность больных сахарным диабетом (СД) превысила 537 млн человек, более половины из которых – люди трудоспособного возраста (40–59 лет). По прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2045 г. количество больных СД достигнет 783 млн, преимущественно за счет СД2 [1].

У пациентов с СД2 на фоне инсулинорезистентности формируются не только нарушения углеводного и липидного обменов, но и нередко изменения в обмене пуринов, продолжающиеся развитием гиперурикемии, а у некоторых пациентов – подагры [2]. Подагра – самый распространенный воспалительный артрит среди лиц среднего и пожилого возраста, и его манифестация, как было показано в некоторых исследованиях, позволяет выявить не только нарушение обмена пуринов, но и гиперлипидемию, СД2, артериальную гипертензию [3]. Ассоциация СД2 и подагры является важнейшей научно-практической проблемой, обусловленной их независимым влиянием на увеличение сердечно-сосудистого риска. Так, повышение уровня МК сыворотки на 1 мг/дл увеличивало смертность от ИБС на 12% [4]. Вместе с тем СД2 является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, способствующим повышению риска развития ИБС в 2–4 раза, а смертность при развитии острого коронарного синдрома у больных СД2 выше в 2–3 раза [1].

В нескольких эпидемиологических исследованиях сообщалось о возможной корреляции между риском развития подагры и заболеваниями, характеризующимися метаболическими нарушениями: СД2, ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия. Традиционный MR-анализ (Менделевская рандомизация) показал надежную причинно-следственную связь увеличения степени ожирения, измеряемого по индексу массы тела (ИМТ), снижения уровня холестерина липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП) и повышения систолического артериального давления (САД), с риском развития подагры. Также наблюдалась прямая корреляционная связь между уровнем инсулина натощак, ИМТ, триглицеридов (ТГ), САД, аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также уратов в сыворотке крови [5].

К общим чертам обоих заболеваний следует отнести прогрессирующее течение при отсутствии лечения, а главной задачей терапии сегодня является достижение целевых показателей, которые должны быть персонализированы на основе оценки сердечно-сосудистого риска и сопутствующей патологии [6].

Взаимосвязь нарушений пуринового обмена и СД2 доказывается не только одновременным ростом их распространенности. Важно отметить увеличение встречаемости их ассоциации, что, по-видимому, может говорить о двустороннем влиянии гиперурикемии (ГУ) на развитие СД2 и наоборот. Так, распространенность СД2 у лиц с бессимптомной ГУ выше, чем в популяции, но еще выше распространенность СД2 при подагре [7, 8]. По данным исследования NHANES 2007–2008 гг., распространенность СД при подагре составила 26,9%, в то время как при бессимптомной ГУ – 12,2% [9], а по результатам NHANES III вероятность наличия СД2 у пациентов с подагрой в 3 раза выше в сравнении с остальной популяцией (33,1%, 95% ДИ 28,8–41,4 vs 10,8%, 95% ДИ 9,9–11,8) [10].

В отличие от СД2 патогенез подагры основан не только на метаболическом нарушении – ГУ, но и на острой воспалительной реакции (подагрический приступ), обусловленной активацией воспалительных процессов в клетках моноцитарно-макрофагальной системы под воздействием кристаллов моноурата натрия [11]. Во многих исследованиях показано, что именно кристаллы моноурата натрия вызывают увеличение выработки IL-1 β с последующим каскадом повышенного производства интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и др. [12–14].

В связи с ростом частоты ассоциации подагры и СД2 необходимо принимать во внимание влияние назначаемой специфической урат- и сахароснижающей терапии на сопутствующие заболевания и оптимизировать ее выбор с учетом плейотропных эффектов препаратов.

Одной из наиболее перспективных групп препаратов, применение которых выходит за рамки диабетологии являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) [15], которые снижают не только риск сердечно-сосудистой смерти, сердечной недостаточности, прогрессирующей почечной недостаточности, инфаркта миокарда, но также инсульта и подагры [16].

В отношении последней следует подчеркнуть, что, действительно, *post-hoc*-анализ масштабного исследования EMPA-REG OUTCOME (7020 пациентов с СД2) показал, что помимо продемонстрированных кардио- и нефропротективных эффектов эмпаглифлозин снижает уровень мочевой кислоты и комбинированную конечную точку – новые случаи назначения специфической противоподагрической терапии или развития подагрической атаки [17].

В другом исследовании, EMPEROR-REDUCED, в котором участвовало 3 676 пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса ($\neq$ СД2), эмпаглифлозин вызывал быстрое и устойчивое снижение уровня моноурата натрия в крови и регресс клинических проявлений, связанных с подагрой. Исследователи связывают позитивное влияние иНГЛТ-2 на пуриновый обмен активацией в проксимальном канальце нефрона транспортера GLUT-9/изоформа 2, вызванной глюкозурией, которая определяет развитие урикозурического эффекта [18].

С другой стороны, препаратом первой линии специфической уратснижающей терапии является фебуксостат – селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, минимально влияющий на другие ферменты, связанные с обменом пуринов и пиримидинов [19, 20].

При этом остается неясным, как в случае ассоциации подагры и СД2 будет влиять комбинированное применение селективного ингибитора ксантиноксидазы и ингибитора НГЛТ-2 на течение этих заболеваний и их основные показатели.

В настоящей работе представлены результаты собственного исследования, оценивающего влияние изолированного и комбинированного применения обсуждаемых препаратов на динамику метаболических показателей и воспалительных маркеров у пациентов, страдающих одновременно СД2 и подагрой.

Цель – оценить влияние как изолированного, так и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина на метаболические показатели и маркеры воспаления у пациентов с подагрой и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено контролируемое проспективное одноцентровое исследование «Оценка изолированного и комбинированного Применения фебуксостата и эмпаглифлозина у пациентов с подагрой и сахарным диабетом 2-го типа» («ОПОРА») с периодом наблюдения 12 нед.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины ($n = 120$), возраст 40–65 лет (средней возраст составил $52,8 \pm 12,5$ лет) с сочетанием подагры и СД2, не принимающие уратснижающую терапию и препараты из класса ингибиторов НГЛТ-2; с повышением уровня мочевой кислоты в плазме венозной крови > 400 мкмоль/л. Все пациенты получали стандартную сахароснижающую терапию и находились в межприступном периоде подагры на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Критерии исключения из исследования «ОПОРА»: наличие острого респираторного заболевания, заболеваний почек в фазе обострения, ХБП 4–5-й стадии, СД 1-го типа, наличие онкологических, психиатрических заболеваний, беременности, кормление грудью, индивидуальная непереносимость лекарственных препаратов, отказ от участия в исследовании.

Исследование «ОПОРА» проводилось на базе 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Обследуемые были разделены на 3 группы: группа 1 (Ф) – пациенты с подагрой и СД2, получающие препарат фебуксостат 80 мг/сут (Фебуксостат-СЗ®, НАО «Северная звезда») ($n = 40$); группа 2 (Э) – пациенты с подагрой и СД2, получающие препарат эмпаглифлозин 25 мг/сут ($n = 40$); группа 3 (ФЭ) – пациенты с подагрой и СД2, получающие комбинацию препаратов фебуксостат 80 мг/сут + эмпаглифлозин 25 мг/сут ($n = 40$). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, имеющимся заболеваниям и основным факторам риска.

Для оценки метаболического статуса изучалась выраженность инсулинорезистентности путем определения базального уровня инсулина и глюкозы, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, гликированного гемоглобина (HbA1c). Наряду с этим проводилось исследование содержания общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); креатинина, микроальбуминурии (МАУ) и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В целях изучения «метаболического здоровья» пациентов проводилась оценка уровня адипонектина, лептина, после чего определялся интегральный логарифмический показатель $\lg$ ([адипонектин] / [лептин]). Также проводилось исследование уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у всех пациентов, включенных в исследование.

Оценка маркеров воспаления проводилась на основе определения уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, фактора некроза опухоли (ФНО- α), лейкоцитарных индексов (ИСНЛ – отношение количества гранулоцитов к лимфоцитам; ИСТЛ – отношение количества тромбоцитов к лимфоцитам; ИССРБЛ – отношение С-реактивного белка к лимфоцитам; индекс системного иммунного воспаления (СИВИ) – отношение произведения количества тромбоцитов и гранулоцитов к лимфоцитам).

Исследуемые параметры анализировались исходно перед назначением терапии и через 12 нед. после ее начала.

Полученные результаты были обработаны и занесены в таблицу базы данных, созданную в программе

Microsoft Excel (Microsoft Inc., США). Для анализа числовых значений использовалось программное обеспечение Statistica 12 (Statsoft, Inc., США). Все исходные данные были проверены на наличие ошибок и выбросов. Для определения нормальности распределения количественных переменных были применены косвенные, графические и расчетные методы. В большинстве случаев данные не соответствовали нормальному распределению, поэтому для характеристики переменных использовались медиана (Me) и межквартильный размах (Q1; Q3).

Сравнение количественных признаков в двух связанных выборках проводилось с использованием критерия знаков Вилкоксона (Wilcoxon). Критический уровень значимости (p) был установлен на уровне 0,05. Для проведения корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Значения коэффициента ранговой корреляции отражали степень зависимости между переменными: $|r_s| \leq 0,25$ – слабая связь, $0,25 < |r_s| < 0,75$ – средняя связь, $|r_s| \geq 0,75$ – высокая связь. Положительные значения коэффициента указывали на прямую зависимость, отрицательные – на обратную.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены показатели метаболического статуса обследованных пациентов перед исследованием и через 3 мес. терапии. Снижение уровня мочевой кислоты было наиболее значительным

в группе 1 (Ф) ($\Delta = 22,3\%$, $p < 0,01$), в группе 2 (Э) оно составило $\Delta = 10,4\%$ ($p < 0,01$) и в группе 3 (ФЭ) – $\Delta = 20,1\%$ ($p < 0,01$). У всех пациентов с сочетанием подагры и СД2 в начале исследования было выявлено увеличение НОМА-IR и умеренная гиперинсулинемия. Наиболее выраженное снижение уровня глюкозы было достигнуто в группе 2 (Э) ($\Delta = 32,2\%$, $p < 0,01$) и группе 3 (ФЭ) ($\Delta = 21,6\%$, $p < 0,01$). У пациентов при комбинированном приеме фебуксостата и эмпаглифлозина выявлено более значительное снижение уровня HbA1c ($\Delta = 7,0\%$, $p < 0,01$), инсулина ($\Delta = 26,2\%$, $p < 0,01$) и, соответственно, НОМА-IR ($\Delta = 23,0\%$, $p < 0,01$) через 3 мес.

При сравнении исходных значений уровня параметров, характеризующих функцию почек, с результатами через 3 мес. были получены статистически значимые различия в группе 3 (ФЭ): снижение уровня креатинина на $2,3\%$ ($p < 0,01$), увеличение скорости клубочковой фильтрации на $4,5\%$ ($p < 0,01$). Также в группе 3 (ФЭ) выявлены гиполлипидемические эффекты комбинации препаратов в виде значимого снижения уровня триглицеридов ($<0,01$), ЛПОНП ($p < 0,01$).

В группах не отмечалось статистически значимых различий в отношении общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и микроальбуминурии.

У пациентов всех изучаемых групп отмечена гипoadипонектинемия и гиперлептинемия. В группе 2 (Э) и группе 3 (ФЭ) определялось статистически значимое увеличение уровня адипонектина и интегрального логарифмического

● **Таблица 1.** Сравнительные данные лабораторных параметров метаболического профиля в группах обследованных пациентов с сочетанием подагры и СД2 ($n = 120$)

● **Table 1.** Comparative data of laboratory parameters of the metabolic profile in groups of examined patients with a combination of type 2 diabetes mellitus and gout ($n = 120$)

Параметр	Группа обследуемых	Этап исследования		p
		исходно	через 12 нед.	
Мочевая кислота, мкмоль/л (200,0–360,0)	Группа 1 (Ф)	434,2 [421,0; 525,1]	337,4 [295,1; 404,5]	$p < 0,01$
	Группа 2 (Э)	454,0 [415,8; 550,6]	406,8 [359,2; 422,4]	$p < 0,01$
	Группа 3 (ФЭ)	447,4 [402,5; 606,9]	357,4 [342,5; 417,9]	$p < 0,01$
Глюкоза, ммоль/л (3,6–6,1)	Группа 1 (Ф)	7,2 [5,5; 7,8]	6,1 [5,4; 7,7]	$p = 0,01$
	Группа 2 (Э)	7,1 [6,5; 7,6]	4,8 [4,0; 6,5]	$p < 0,01$
	Группа 3 (ФЭ)	7,2 [6,0; 8,0]	5,6 [4,8; 6,9]	$p < 0,01$
HbA1c, % (4,0–6,5)	Группа 1 (Ф)	6,8 [5,6; 7,5]	6,6 [5,5; 7,4]	$p = 0,06$
	Группа 2 (Э)	6,8 [4,8; 7,7]	6,4 [4,7; 7,5]	$p < 0,01$
	Группа 3 (ФЭ)	7,0 [5,4; 7,6]	6,5 [5,2; 7,4]	$p < 0,01$
Инсулин, мкМЕ/мл (2,2–25,0)	Группа 1 (Ф)	15,8 [7,9; 19,2]	15,6 [7,8; 18,8]	$p = 0,08$
	Группа 2 (Э)	15,4 [8,1; 18,7]	11,3 [6,4; 14,5]	$p < 0,01$
	Группа 3 (ФЭ)	16,0 [8,3; 19,7]	11,8 [7,5; 15,2]	$p < 0,01$
НОМА-IR ($<2,7$)	Группа 1 (Ф)	5,1 [3,9; 6,7]	5,0 [4,1; 6,6]	$p = 0,01$
	Группа 2 (Э)	4,9 [3,3; 5,9]	3,6 [3,0; 4,7]	$p < 0,01$
	Группа 3 (ФЭ)	5,1 [4,3; 6,0]	3,9 [3,5; 5,4]	$p < 0,01$

● **Таблица 1 (окончание).** Сравнительные данные лабораторных параметров метаболического профиля в группах обследованных пациентов с сочетанием подагры и СД2 (n = 120)

● **Table 1 (ending).** Comparative data of laboratory parameters of the metabolic profile in groups of examined patients with a combination of type 2 diabetes mellitus and gout (n = 120)

Параметр	Группа обследуемых	Этап исследования		p
		исходно	через 12 нед.	
Креатинин, мкмоль/л (70,0–115,0)	Группа 1 (Ф)	97,2 [75,2; 114,0]	96,2 [76,6; 100,0]	p = 0,06
	Группа 2 (Э)	97,8 [77,4; 109,1]	93,8 [76,0; 99,2]	p = 0,05
	Группа 3 (ФЭ)	99,4 [79,7; 119,2]	97,1 [79,2; 103,1]	p < 0,01
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (≥90,0)	Группа 1 (Ф)	73,0 [64,0; 82,0]	75,0 [66,0; 85,0]	p = 0,09
	Группа 2 (Э)	72,0 [63,0; 84,0]	76,0 [69,0; 88,0]	p = 0,05
	Группа 3 (ФЭ)	71,0 [57,0; 92,0]	74,0 [56,0; 90,0]	p < 0,01
Холестерин, ммоль/л (≤5,2)	Группа 1 (Ф)	6,5 [4,1; 7,5]	6,5 [4,2; 7,7]	p = 0,14
	Группа 2 (Э)	6,3 [4,7; 7,8]	6,6 [4,1; 7,8]	p = 0,71
	Группа 3 (ФЭ)	6,3 [4,1; 7,8]	5,8 [3,3; 7,5]	p < 0,01
Триглицериды, ммоль/л (≤2,3)	Группа 1 (Ф)	2,4 [0,9; 4,6]	2,3 [0,8; 4,8]	p = 0,09
	Группа 2 (Э)	2,7 [1,1; 4,3]	2,2 [1,1; 3,7]	p = 0,07
	Группа 3 (ФЭ)	2,6 [0,9; 3,4]	1,9 [0,8; 3,5]	p < 0,01
ЛПВП, ммоль/л (≥0,9)	Группа 1 (Ф)	1,3 [0,9; 1,8]	1,2 [0,8; 1,6]	p = 0,06
	Группа 2 (Э)	1,2 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	p = 0,82
	Группа 3 (ФЭ)	1,3 [0,5; 1,7]	1,4 [1,0; 1,5]	p = 0,07
ЛПНП, ммоль/л (0,0–4,1)	Группа 1 (Ф)	2,1 [1,8; 3,0]	2,2 [2,0; 2,9]	p = 0,09
	Группа 2 (Э)	2,7 [1,8; 3,4]	2,5 [2,1; 3,0]	p = 0,90
	Группа 3 (ФЭ)	2,3 [2,1; 2,9]	2,1 [1,6; 2,5]	p = 0,07
ЛПОНП, ммоль/л (≤0,8)	Группа 1 (Ф)	0,8 [0,4; 1,7]	1,0 [0,2; 2,2]	p = 0,06
	Группа 2 (Э)	1,1 [0,5; 2,9]	0,9 [0,5; 1,5]	p = 0,61
	Группа 3 (ФЭ)	0,9 [0,4; 1,5]	0,7 [0,3; 1,6]	p < 0,01
МАУ, мг/л (<30,0)	Группа 1 (Ф)	17,4 [12,5; 22,4]	17,2 [13,0; 23,2]	p = 0,82
	Группа 2 (Э)	17,7 [13,2; 22,3]	16,9 [12,0; 20,7]	p = 0,50
	Группа 3 (ФЭ)	15,6 [3,2; 18,1]	14,5 [4,5; 19,2]	p = 0,06
Адипонектин, мкг/мл (5,0–40,0)	Группа 1 (Ф)	11,0 [4,4; 24,4]	16,1 [0,7; 24,2]	p = 0,35
	Группа 2 (Э)	11,4 [5,0; 16,5]	29,0 [26,5; 30,6]	p < 0,01
	Группа 3 (ФЭ)	6,3 [5,2; 10,6]	20,1 [1,7; 29,7]	p < 0,01
Лептин, нг/мл (2,0–5,6)	Группа 1 (Ф)	19,0 [6,5; 28,7]	18,2 [6,0; 19,8]	p = 0,10
	Группа 2 (Э)	12,4 [10,0; 16,5]	12,0 [10,0; 14,0]	p < 0,05
	Группа 3 (ФЭ)	16,5 [9,5; 24,1]	15,8 [6,8; 20,7]	p < 0,01
lg ([адипонектин] / [лептин]) (-0,05–1,3)	Группа 1 (Ф)	-0,34 [-0,68; 1,2]	-0,05 [-1,4; 0,46]	p = 0,96
	Группа 2 (Э)	0,0 [-0,4; 0,1]	0,4 [0,3; 0,5]	p < 0,01
	Группа 3 (ФЭ)	-0,5 [-0,6; 0,1]	0,2 [-0,3; 0,5]	p < 0,01
Масса тела, кг	Группа 1 (Ф)	97,2 [75,2; 154,0]	97,0 [76,6; 150,0]	p = 0,06
	Группа 2 (Э)	97,8 [77,4; 109,1]	94,0 [76,0; 120,2]	p < 0,01
	Группа 3 (ФЭ)	99,4 [69,7; 129,2]	96,5 [69,2; 120,1]	p < 0,05

● **Таблица 2.** Сравнительные данные лабораторных параметров воспалительного профиля в группах обследованных пациентов с сочетанием СД2 и подагры (n = 120)

● **Table 2.** Comparative data of laboratory parameters of the inflammatory profile in groups of examined patients with a combination of type 2 diabetes and gout (n = 120)

Параметр	Группа обследуемых	Этап исследования		p
		исходно	через 3 мес.	
СОЭ, мм/ч (2,0–15,0)	Группа 1 (Ф)	18,0 [6,0; 36,0]	13,0 [7,0; 34,0]	p < 0,01
	Группа 2 (Э)	25,0 [18,0; 36,0]	19,0 [11,0; 27,0]	p = 0,03
	Группа 3 (ФЭ)	19,0 [3,0; 30,0]	16,0 [3,0; 28,0]	p < 0,01
СРБ, мг/л (≤5,0)	Группа 1 (Ф)	6,2 [0,0; 20,1]	3,9 [0,0; 16,8]	p = 0,01
	Группа 2 (Э)	8,6 [1,2; 13,1]	5,8 [2,9; 7,1]	p = 0,02
	Группа 3 (ФЭ)	7,8 [3,1; 15,6]	4,5 [0,1; 12,7]	p < 0,01
ФНО-α, пг/мл (0,0–6,0)	Группа 1 (Ф)	4,0 [1,0; 7,8]	3,7 [0,5; 5,4]	p = 0,01
	Группа 2 (Э)	5,0 [3,0; 6,4]	3,4 [1,0; 4,1]	p = 0,01
	Группа 3 (ФЭ)	5,7 [3,0; 6,9]	3,3 [0,5; 4,2]	p = 0,02
ИСНЛ (1,3–3,5)	Группа 1 (Ф)	1,4 [1,2; 2,8]	1,5 [1,4; 3,2]	p < 0,01
	Группа 2 (Э)	1,6 [1,2; 1,9]	1,5 [1,2; 1,6]	p = 0,06
	Группа 3 (ФЭ)	1,6 [1,3; 1,9]	1,5 [1,1; 2,5]	p = 0,10
ИСТЛ (41,7–100,0)	Группа 1 (Ф)	89,0 [64,1; 175,6]	99,2 [67,1; 211,4]	p < 0,01
	Группа 2 (Э)	114,0 [70,6; 142,3]	109,0 [85,9; 174,0]	p = 0,15
	Группа 3 (ФЭ)	137,6 [101,1; 163,8]	115,3 [64,0; 162,3]	p = 0,02
СИВИ (180–400)	Группа 1 (Ф)	397,1 [258,5; 771,1]	348,6 [280,0; 705,2]	p < 0,01
	Группа 2 (Э)	484,6 [364,3; 762,5]	481,8 [332,0; 574,0]	p < 0,01
	Группа 3 (ФЭ)	467,3 [378,4; 579,0]	381,5 [277,3; 573,5]	p < 0,01
ИССРБЛ (0,0–6,3)	Группа 1 (Ф)	2,4 [0,8; 6,8]	2,3 [0,4; 7,5]	p = 0,08
	Группа 2 (Э)	2,9 [0,4; 4,2]	1,9 [1,2; 2,5]	p = 0,49
	Группа 3 (ФЭ)	6,2 [0,1; 29,6]	2,7 [0,1; 9,5]	p < 0,01

показателя Ig ([адипонектин] / [лептин], p < 0,01) для обеих групп. Наиболее выраженное снижение уровня лептина наблюдалось в группе 3 (ФЭ) ($\Delta = 4,2\%$, p < 0,01).

Изменение метаболических показателей сопровождалось снижением массы тела на ~ 3 кг через 12 нед., которое отмечалось в группах 2 (Э) и 3 (ФЭ), значимо статистически отличаясь от исходных значений.

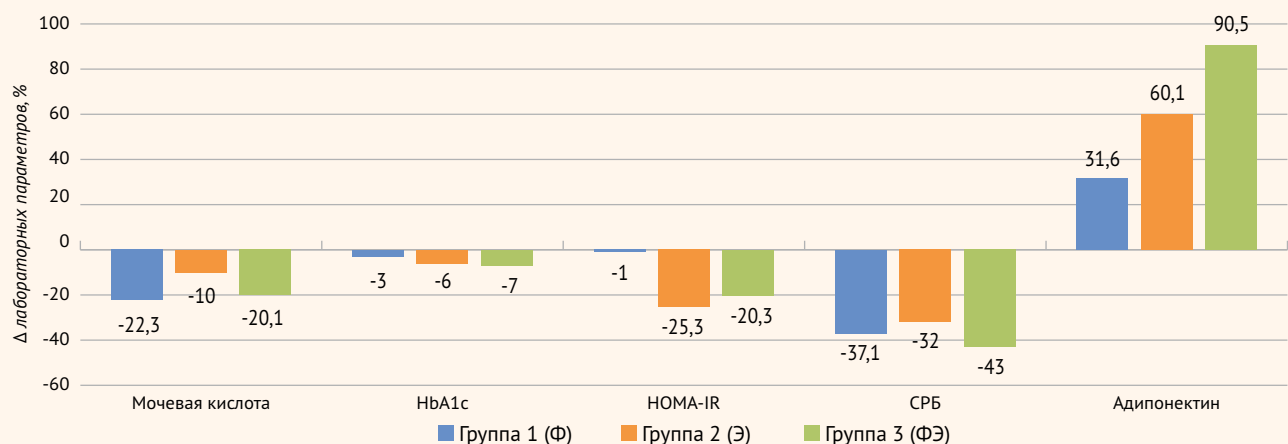
В табл. 2 представлена динамика параметров, характеризующих активность воспаления в группах обследованных пациентов в начале исследования и через 3 мес. На фоне проведенной терапии во всех группах наблюдалось достоверное снижение уровня СОЭ, СРБ и ФНО-α, более выраженное при изолированном приеме фебуксостата и комбинации фебуксостата и эмпаглифлозина.

Анализ интегральных показателей лейкограммы показывает, что во всех исследуемых группах статистически значимо снижался индекс системного иммунного воспаления. В группе 3 также продемонстрировано снижение значений ИСТЛ ($\Delta = 16,2\%$, p = 0,02) и ИССРБЛ ($\Delta = 56,5\%$, p < 0,01).

На рисунке наглядно продемонстрировано выраженное снижение уровня мочевой кислоты в группе 1 (Ф) со снижением индекса НОМА-IR в группе 2 (Э). В группе 3 (ФЭ) отмечалось более выраженное уменьшение уровня СРБ и HbA1c с самым значимым повышением уровня адипонектина.

В исследовании выявлена статистически достоверная прямая корреляционная связь высокой силы между уровнем глюкозы и мочевой кислоты ($r_s = 0,8$, p < 0,05), отрицательная связь между уровнем глюкозы и СКФ ($r_s = -0,9$, p < 0,05); прямая корреляционная связь средней силы между уровнем глюкозы и инсулином ($r_s = 0,5$, p < 0,05), глюкозой и креатинином ($r_s = 0,6$, p < 0,05), глюкозой и СРБ ($r_s = 0,3$, p < 0,05), глюкозой и холестерином ($r_s = 0,4$, p < 0,05). Выявлена прямая корреляционная связь высокой силы между уровнем мочевой кислоты и креатинином ($r_s = 0,9$, p < 0,05), мочевой кислоты и инсулином ($r_s = 0,4$, p < 0,05), мочевой кислоты и СРБ ($r_s = 0,7$, p < 0,05), мочевой кислоты и НОМА-IR ($r_s = 0,6$, p < 0,05), а также HbA1C ($r_s = 0,4$, p < 0,05) и обратная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и СКФ ($r_s = -0,9$, p < 0,05).

- **Рисунок.** Динамика лабораторных показателей у пациентов с сочетанием СД2 и подагры
- **Figure.** Dynamics of laboratory parameters in patients with a combination of type 2 diabetes mellitus and gout



ОБСУЖДЕНИЕ

Значимость гиперурикемии как фактора риска развития и прогрессирования основных хронических неинфекционных заболеваний, включая предиабет и СД2, доказана во многих крупных эпидемиологических исследованиях, что делает чрезвычайно важным обсуждение оптимальной терапии этих заболеваний при их сочетании [21].

В нашем исследовании через 12 нед. изучения изолированного и комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина зарегистрированы изменения изучаемых показателей во всех группах.

При этом в группе комбинированного применения изучаемых препаратов удалось добиться наиболее сбалансированных эффектов, отражающихся в динамике изучаемых параметров: лучшего снижения HbA1c, СРБ и сопоставимого урат-, сахароснижающего, а также вес-редуцирующего действия по сравнению с монотерапией фебуксостатом или эмпаглифлозином соответственно.

Стоит отметить, что изучение эффектов комбинации иНГЛТ2 и блокаторов ксантиноксидазы (фебуксостата) до настоящего момента проводилось либо на экспериментальных моделях, либо на небольших выборках пациентов. В доступных источниках литературы имеются единичные публикации клинических случаев с описанием положительных эффектов такой комбинации. В исследовании H.Y. Ng на экспериментальной модели (крысы Sprague-Dawley) продемонстрировано, что лечение дапаглифлозином и фебуксостатом снижало инсулинорезистентность и повышенную экспрессию переносчиков глюкозы и уратов в почках [22]. A. Stack доказал, что дапаглифлозин (в комбинации с ингибитором ксантиноксидазы и ингибитором переносчика уратов 1 (URAT1) дополнительно снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке крови обследуемых пациентов ($n = 36$), не влияя на экскрецию мочевой кислоты, что позволяет предположить, что его комбинация с веринурадом и фебуксостатом в использованных дозах не оказывает отрицательного влияния на функцию почек [23].

Во многих опубликованных работах предпринята попытка оценить данные о механизмах кардио- и нефропротекции препаратов из группы иНГЛТ2 [24].

Результаты проведенных исследований последних лет свидетельствуют о влиянии данных препаратов на показатели центральной гемодинамики, в основном на объем циркулирующей плазмы. Отмечается способность ингибиторов иНГЛТ2 уменьшать гипоксию паренхимы почек, снижать внутривенную гипертензию и повышать скорость клубочковой фильтрации, что уменьшает вероятность развития нефропатии, ее тяжесть и прогрессирование [25, 26]. В некоторых работах выявлены антиоксидантные, противовоспалительные, антифибротические свойства иНГЛТ2 [27].

В проведенном нами проспективном клиническом исследовании продемонстрирован сахароснижающий потенциал иНГЛТ2 (на примере группы 2 (Э) наряду с их плейотропными эффектами). Так, нами отмечен противовоспалительный эффект эмпаглифлозина, что подтверждается статистически значимым снижением таких маркеров воспаления, как СОЭ, СРБ, ФНО- α , а также значимое снижение уровня мочевой кислоты. Полученные результаты согласуются с метаанализом 62 рандомизированных контролируемых исследований среди 34 941 пациентов, получавших иНГЛТ-2 в рамках монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, где отмечено снижение уровня мочевой кислоты на 37,73 мкмоль/л (95% ДИ [-40,51, -34,95]) [28].

Снижение уровня триглицеридов в группах 2 и 3 за 12 нед., которое достигло уровня значимости в группе 3 (ФЭ), по-видимому, обусловлено снижением массы тела на ~ 3 кг, которое также предопределило применение эмпаглифлозина [24].

Статистически значимое увеличение уровня адипонектина и снижение уровня лептина при монотерапии эмпаглифлозином свидетельствует о метапротекторных свойствах класса иНГЛТ2.

Выбор фебуксостата обусловлен возможностью его назначения без коррекции дозы при скорости клубочковой фильтрации выше 30 мл/мин [29, 30]. Наряду с этим он имеет низкую токсичность, а также высокую биодоступность с однократным применением в сутки, определяющим высокое удобство использования [31–33].

Следует отметить, что в группе пациентов с монотерапией фебуксостатом спустя 3 мес. наблюдалось максимальное

уменьшение содержания в крови мочевой кислоты по сравнению с показателями в группах 2 (Э) и 3 (ФЭ), а также подавление активности воспалительного процесса (снижение СОЭ, СРБ, ФНО- α , лейкоцитарных индексов).

Особенностью нашего исследования являлось изучение комбинированного применения фебуксостата 80 мг и эмпаглифлозина 25 мг с оценкой вклада в эти результаты воздействия каждого из этих препаратов. Совместное применение эмпаглифлозина и фебуксостата обладало выраженным уратснижающим и сахароснижающим эффектом, однако не превышающим показатели монотерапии как фебуксостатом, так и эмпаглифлозином. С другой стороны, у пациентов с подагрой и СД2, которые принимали эти препараты одновременно в течение 12 нед., наблюдалось более значимое подавление активности воспаления и снижение гипoadипонектинемии и гиперлептинемии по сравнению с группами обследованных, получавшими раздельную терапию каждым из этих лекарственных средств.

ВЫВОДЫ

Согласно данным исследования «ОПОРА», у пациентов с сочетанием подагры и СД2 уратснижающее действие наиболее значимо при изолированном применении

фебуксостата и не улучшается при его комбинации с эмпаглифлозином.

Улучшение гликемического профиля было сопоставимо между изолированным применением эмпаглифлозина и его сочетанием с фебуксостатом. Следует отметить, что более позитивное влияние на метаболические показатели (адипонектин, лептин) и маркеры воспаления показала комбинация исследованных препаратов, чем их изолированное применение.

Таким образом, комбинированное применение препаратов фебуксостат (Фебуксостат-СЗ®, НАО «Северная звезда») и эмпаглифлозин обладает аддитивным эффектом в отношении положительного влияния на маркеры воспаления и уровень адипонектина без взаимного ослабления вес-редуцирующего урат- и сахароснижающего эффектов, что может принести дополнительную пользу для пациентов, имеющих сочетание подагры с СД2.

С учетом выявленных позитивных результатов большой интерес представляет организация исследований, посвященных изучению влияния комбинированного применения фебуксостата и эмпаглифлозина на кардиоренальные исходы у пациентов с подагрой и СД2.

Поступила / Received 21.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2024

Принята в печать / Accepted 15.03.2024

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(Прил. 2):1–231. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepina O et al. Standards of Specialized Diabetes Care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl.):1–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2005;20(6):1029–1033. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.6.1029>.
- Hernández-Cuevas CB, Roque LH, Huerta-Sil G, Rojas-Serrano J, Escudero A, Perez LL et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(2):65–67. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819c0dba>.
- Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170–180. <https://doi.org/10.1002/acr.20065>.
- Yang Y, Xian W, Wu D, Huo S, Li Y, Xiao H. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in gout: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:917056. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917056>.
- Паневин ТС, Салухов ВВ, Реут ДМ. Рациональный выбор терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей подагре. *Медицинский совет*. 2023;17(9):44–51. <https://doi.org/10.21518/ms2023-153>.
- Panevin TS, Salukhov VV, Reut DM. Rational choice of therapy in patients with diabetes mellitus type 2 with concomitant gout. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-153>.
- Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ, Чикина МН, Паневин ТС. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. *Современная ревматология*. 2022;16(1):52–59. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-52-59>.
- Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Chikina MN, Panevin TS. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(1):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-1-52-59>.
- Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol*. 2005;25(1):3–8. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.002>.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136–3141. <https://doi.org/10.1002/art.30520>.
- Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):109–115. <https://doi.org/10.1002/art.22466>.
- Елисеев МС, Елисеева МЕ. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(8):32–40. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40>.
- Eliseev MS, Eliseeva ME. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia and associated conditions. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;(8):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40>.
- Rousseau LS, Pare G, Lachhab A, Naccache PH, Marceau F, Tessier P et al. S100A9 potentiates the activation of neutrophils by the etiological agent of gout, monosodium urate crystals. *J Leukoc Biol*. 2017;102(3):805–813. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MA0117-020R>.
- Hemshekhkar M, Piyadasa H, Mostafa D, Chow LNY, Halayko AJ, Mookherjee N. Cathelicidin and Calprotectin Are Disparately Altered in Murine Models of Inflammatory Arthritis and Airway Inflammation. *Front Immunol*. 2020;20(11):1932. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01932>.
- Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021;397(10287):1843–1855. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00569-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00569-9).
- Салухов ВВ, Халимов ЮШ, Шустов СБ, Кадин ДВ. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193–205. <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
- Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SB, Kadin DV. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9570>.
- Chan CG, Stewart R. The unexpected benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *N Z Med J*. 2022;135(1560):99–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35999803>.
- Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, Zinman B. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):135–141. <https://doi.org/10.1111/dom.14559>.
- Doehner W, Anker SD, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. *Eur Heart J*. 2022;43(36):3435–3446. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac320>.
- Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Петрова МС, Башкинов РА, Фонтуренко АО. Международные и российские рекомендации по уратснижающей тера-

- пии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(7):32–38. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/mezhdunarodnye_i_rossiyskie_rekomendatsii_po_uratsnizhayushchey_terapii_u_komorbidnykh_patsientov_s_html?ysclid=lv3nb0mge227751336.
- Belyaeva IB, Mazurov VI, Petrova MS, Bashkinov RA, Fonturenko AYU. International and Russian recommendations on urate-lowering therapy in comorbid patients with hyperuricemia or gout. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(7):32–38. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/mezhdunarodnye_i_rossiyskie_rekomendatsii_po_uratsnizhayushchey_terapii_u_komorbidnykh_patsientov_s_html?ysclid=lv3nb0mge227751336.
20. Мазуров ВИ, Беляева ИБ, Петрова МС, Башкинов РА. Патогенетическая терапия подагры у коморбидных пациентов: преимущество фебуксостата. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(38):16–22. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-38-16-22>.
 - Mazurov VI, Belyaeva IB, Petrova MS, Bashkinov RA. Pathogenetic therapy of gout in comorbid patients: the advantage of febuxostat. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(38):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-38-16-22>.
 21. Драпкина ОМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ, Насонов ЕЛ, Сайганов СА, Лила АМ и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3737. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3737>.
 - Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, Nasonov EL, Saiganov SA, Lila AM et al. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2024;23(1):3737. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3737>.
 22. Ng HY, Leung FF, Kuo WH, Lee WC, Lee CT. Dapagliflozin and xanthine oxidase inhibitors improve insulin resistance and modulate renal glucose and urate transport in metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;48(12):1603–1612. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13574>.
 23. Stack AG, Han D, Goldwater R, Johansson S, Dronamraju N, Oscarsson J et al. Dapagliflozin Added to Verinurad Plus Febuxostat Further Reduces Serum Uric Acid in Hyperuricemia: The QUARTZ Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):2347–2356. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa748>.
 24. Салухов ВВ, Котова МЕ. 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. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>.
 - Salukhov VV, Kotova ME. 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):61–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>.
 25. Салухов ВВ, Халимов ЮШ, Шустов СБ, Попов СИ. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):475–491. <https://doi.org/10.14341/DM12123>.
 - Salukhov VV, Khalimov YuSh, Shustov SB, Popov SI. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):475–491. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12123>.
 26. Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):751–759. <https://doi.org/10.2215/CJN.10180916>.
 27. Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(12):1329–1339. <https://doi.org/10.1042/CS20171298>.
 28. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;20(2):458–462. <https://doi.org/10.1111/dom.13101>.
 29. Громова МА, Цурко ВВ. Новые рекомендации Американской коллегии ревматологов по ведению больных подагрой (2020). Комментарии к некоторым позициям. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;(2):89–95. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95>.
 - Gromova MA, Tsurko VV. New recommendations of the American College of Rheumatology for the patient management with gout (2020). Review on some points. *RMJ. Medical Review*. 2021;(2):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95>.
 30. Мазуров ВИ, Сайганов СА, Мартынов АИ, Башкинов РА, Гайдукова ИЗ, Сапожников КВ и др. Влияние уратснижающей терапии на течение хронической болезни почек у пациентов с бессимптомной гиперурикемией: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2023;15(4):5–18. <https://doi.org/10.17816/mechnikov604850>.
 - Mazurov VI, Sayganov SA, Martynov AI, Bashkinov RA, Gaydukova IZ, Sapozhnikov KV et al. The effect of urate-lowering therapy on the course of chronic kidney disease in patients with asymptomatic hyperuricemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(4):5–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov604850>.
 31. Мазуров ВИ, Драпкина ОМ, Мартынов АИ, Сайганов СА, Башкинов РА, Гайдукова ИЗ и др. Метаанализ наблюдательных когортных исследований о взаимосвязях бессимптомной гиперурикемии с хронической болезнью почек. *Терапия*. 2023;9(10):21–39. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.10.21-39>.
 - Mazurov VI, Drapkina OM, Martynov AI, Sayganov SA, Bashkinov RA, Gaydukova IZ et al. Meta-analysis of observational cohort studies on the relationship of asymptomatic hyperuricemia with chronic kidney disease. *Therapy*. 2023;9(10):21–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.10.21-39>.
 32. Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(2):152–158. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000573>.
 33. Fernandez-Prado R, Ortiz A. Verinurad/febuxostat and nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):468. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.03.029>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов

Концепция и дизайн исследования – В.В. Салухов

Написание текста – И.И. Новиков, А.А. Минаков

Сбор и обработка материала – И.И. Новиков, А.А. Минаков, Д.М. Реут, Р.А. Башкинов

Обзор литературы – И.И. Новиков, А.А. Минаков, Д.М. Реут, Р.А. Башкинов

Анализ материала – В.В. Салухов, В.И. Мазуров, И.И. Новиков, А.А. Минаков

Статистическая обработка – И.И. Новиков, А.А. Минаков

Редактирование – В.И. Мазуров, В.В. Салухов

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, В.И. Мазуров

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov

Study concept and design – Vladimir V. Salukhov

Text development – Ilya I. Novikov, Alexey A. Minakov

Collection and processing of material – Ilya I. Novikov, Alexey A. Minakov, Dina M. Reut, Roman A. Bashkinov

Literature review – Ilya I. Novikov, Alexey A. Minakov, Dina M. Reut, Roman A. Bashkinov

Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Vadim I. Mazurov, Ilya I. Novikov, Alexey A. Minakov

Statistical processing – Ilya I. Novikov, Alexey A. Minakov

Editing – Vadim I. Mazurov, Vladimir V. Salukhov

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Vadim I. Mazurov

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Мазуров Вадим Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, главный научный консультант, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>; SPIN-код: 6823-5482; maz.nwgm@yandex.ru

Новиков Илья Игоревич, слушатель ординатуры по специальности «Терапия», Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-7581-5867>; SPIN-код: 8213-0277; iinow2000@gmail.com

Минаков Алексей Александрович, преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; SPIN-код: 5344-7883; minakom@mail.ru

Реут Дина Михайловна, врач-эндокринолог 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0009-4080-8753>; 020588dina@mail.ru

Башкинов Роман Андреевич, научный сотрудник кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>; SPIN-код: 5169-5066; rbashkinov@euat.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Doctors Advanced Treatment) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Vadim I. Mazurov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>; maz.nwgm@yandex.ru

Ilya I. Novikov, Residency Student in the specialty Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7581-5867>; iinow2000@gmail.com

Alexey A. Minakov, Lecture of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; minakom@mail.ru

Dina M. Reut, Endocrinologist of the 1st Department and Clinic (Therapy of Advanced Doctors) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Academician Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-4080-8753>; 020588dina@mail.ru

Roman A. Bashkinov, Researcher of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>; bashkinov-roman@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания и апноэ во сне у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

О.М. Котешкова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8428-4116>, koala58@mail.ru

М.Б. Анциферов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>, antsiferov@rambler.ru

Д.М. Анциферова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3920-5914>, cifrenda@yandex.ru

Ю.В. Голубева¹, <https://orcid.org/0000-0001-9158-3886>, ru.marta@mail.ru

Н.А. Демидов³, <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>, nicolay13@mail.ru

¹ Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Городская поликлиника г. Московский; 142784, Россия, Москва, г. Московский, мкр. 3, д. 7

Резюме

В статье представлена информация о таких сопутствующих сахарному диабету 2-го типа состояниях, как сердечно-сосудистые заболевания и синдром апноэ во сне. Обсуждаются вопросы о типах нарушения дыхания во сне и факторах, предрасполагающих к данному состоянию. Продемонстрированы данные по распространенности в мире обструктивного апноэ во сне. Показаны основные подходы к диагностике данного состояния. Продемонстрированы различия в подходах к терапии при обструктивном и центральном апноэ во сне. Рассмотрены вопросы взаимосвязи обструктивного апноэ во сне, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены данные клинических исследований, оценивающие взаимосвязь обструктивного апноэ во сне и сердечно-сосудистых заболеваний. Показано их взаимно отягчающее влияние. Представлена информация о влиянии обструктивного апноэ во сне на основные клинические исходы по данным клинических исследований. Обсуждается взаимосвязь обструктивного апноэ во сне и сердечной недостаточности, основные вопросы о воспалительном профиле обструктивного апноэ во сне, которые тесно связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа и включают рекрутирование макрофагов и воспалительные биомаркеры, такие как С-реактивный белок, хемокины и цитокины, такие как интерлейкин 6, фактор некроза опухоли- α , ядерный фактор каппа-В, а также молекулы адгезии, такие как селектины, молекула внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекула внутриклеточной адгезии сосудов (VCAM-1), нарушение баланса между прооксидантными и антиоксидантными факторами. Эти факторы способствуют развитию микро- и макрососудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. Особое внимание в публикации уделяется обсуждению основных факторов, предрасполагающих к развитию обструктивного апноэ во сне при сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Приведены данные об основных диагностических тестах для пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Представлена информация об использовании препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и обструктивным апноэ во сне. Представлены обоснованные рекомендации по использованию указанных препаратов с учетом современной стратегии лечения сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, СИПАП-терапия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин, стандарты исследования

Для цитирования: Котешкова ОМ, Анциферов МБ, Анциферова ДМ, Голубева ЮВ, Демидов НА. Сердечно-сосудистые заболевания и апноэ во сне у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2024;18(6):64–71. <https://doi.org/10.21518/ms2024-179>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular disease and sleep apnea in patients with type 2 diabetes mellitus

Olga M. Koteschkova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8428-4116>, koala58@mail.ru

Mikhail B. Antsiferov¹, <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>, antsiferov@rambler.ru

Daria M. Antsiferova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3920-5914>, cifrenda@yandex.ru

Yulia V. Golubeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-9158-3886>, ru.marta@mail.ru

Nikolay A. Demidov³, <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>, nicolay13@mail.ru

¹ Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Moskovsky City Clinic; 7, Microdistrict 3, Moskovsky, Moscow, 142784, Russia

Abstract

The article provides information on concomitant conditions of type 2 diabetes mellitus such as cardiovascular diseases, sleep apnea syndrome. Questions about the types of sleep breathing disorders and factors predisposing to this condition are discussed. Data on the prevalence of sleep apnea in the world are demonstrated. The main approaches to the diagnosis of this condition are shown. Differences in therapy approaches for obstructive sleep apnea and central sleep apnea have been demonstrated. The issues of the relationship between obstructive sleep apnea, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases are considered. The data of clinical studies evaluating the relationship of sleep apnea and cardiovascular diseases are presented. Their mutually aggravating influence is shown. Information is provided on the effect of sleep apnea on the main clinical outcomes according to clinical research data. The relationship between sleep apnea and heart failure is discussed. The main issues of the inflammatory profile of sleep apnea are discussed, which are closely related to cardiovascular diseases and type 2 diabetes and include: macrophage recruitment and inflammatory biomarkers such as C-reactive protein, chemokines and cytokines such as interleukin 6, tumor necrosis factor α , nuclear kappa factor B, as well as adhesion molecules such as selectins, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and intracellular vascular adhesion molecule (VCAM-1), imbalance between prooxidant and antioxidant factors. These factors contribute to the development of microvascular and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus. Special attention is paid in the publication to the discussion of the main factors predisposing to the development of sleep apnea in heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. The data on the main diagnostic tests for patients with heart failure and type 2 diabetes are presented. Information is provided on the use of drugs from the group of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and sleep apnea syndrome. Reasonable recommendations on the use of these drugs are presented, taking into account the modern strategy for the treatment of type 2 diabetes.

Keywords: chronic heart failure, CPAP therapy, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, dapagliflozin, research standards

For citation: Koteschkova OM, Antsiferov MB, Antsiferova DM, Golubeva YuV, Demidov NA. Cardiovascular disease and sleep apnea in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-179>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение дыхания во сне – это спектр состояний, связанных со сном. Апноэ во сне (АС) является распространенным, но в значительной степени недиагностированным заболеванием. Существует два основных типа АС: обструктивное (ОАС) и центральное (ЦАС) [1]. Первый тип характеризуется частичной или полной обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, а второй – аномалиями в дыхательных центрах ствола головного мозга с периодическим снижением или прекращением дыхательных усилий без выраженной обструкции дыхательных путей (рис. 1) [2]. Различия между ОАС и ЦАС по данным полисомнографии представлены на рис. 2.

ОАС характеризуется повторными эпизодами прекращения легочной вентиляции при окклюзии верхних дыхательных путей, при этом сохраняются торакоабдоминальные дыхательные движения. При полном спадании дыхательных путей развивается апноэ, при котором воздушный поток уменьшается на 90% в течение 10 сек и более. Неполное спадание дыхательных путей приводит к гипопноэ, при котором отмечается снижение воздушного потока от 50 до 90% от исходных значений. При этом снижается насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом на 3% и более или активацией головного мозга по данным электроэнцефалографии. ЦАС редко встречается среди населения и практически не диагностируется, а ОАС может встречаться у 1 из 7 чел. в мире [3].

Развитие апноэ связано с патофизиологическими изменениями, такими как колебания внутригрудного давления, периодическая гипоксия, укорочение и фрагментация сна, активация симпатической нервной системы и эндотелиальная дисфункция. Считается, что у пациентов с установленной сердечной недостаточностью (СН) нарушение

дыхания во сне встречается чаще, чем в общей популяции [4, 5]. Кроме того, это связано с низким качеством жизни и более высокими показателями госпитализации и смертности, чем у пациентов без ОАС [6].

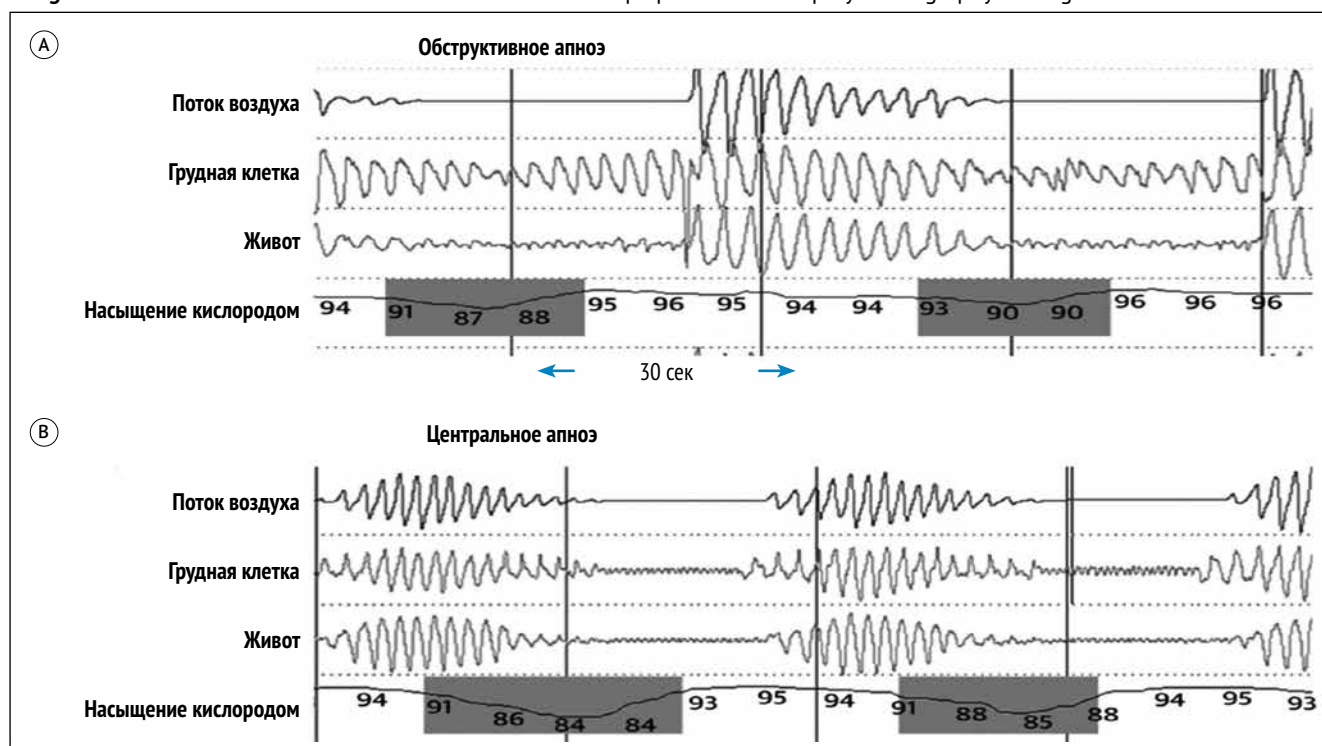
СВЯЗЬ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Распространенность ОАС постепенно возрастает параллельно с эпидемиями ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД2). ОАС встречается примерно у 1 млрд чел. во

- **Рисунок 1.** Классификация нарушения дыхания у взрослых
- **Figure 1.** Classification of respiratory disorders in adults



● **Рисунок 2.** Различия между обструктивным и центральным апноэ во сне по данным полисомнографии
 ● **Figure 2.** Differences between obstructive and central sleep apnea based on polysomnography findings



всем мире. Более 30 млн чел. в Европе имеют это недиагностированное состояние [3]. Ожирение является наиболее распространенным фактором риска развития ОАС. Среди пациентов, имеющих ОАС, более 40% имеют индекс массы тела 30 кг/м^2 и более [7]. ОАС также является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), СН, легочная гипертензия, фибрилляция предсердий, инсульт. У пациентов с ОАС в сочетании с СД2 часто выявляются ССЗ. Распространенность ОАС при СД2 и ССЗ колеблется от 55 до 86% [8]. Данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что пациенты с ОАС и СД2 более склонны к развитию ИБС и СН по сравнению с пациентами, у которых диагностирован только СД2 [9].

По данным метаанализа исследования DAPA-HF («Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при СН») и DELIVER («Оценка дапаглифлозина для улучшения жизни пациентов с СН и сохраненной фракцией выброса (ФВ)») распространенность ОАС составила 7,8 и 5,7% у пациентов с СН с сохраненной и со сниженной ФВ соответственно [10]. Для больных СД2 наличие СН определяет значительно более плохой прогноз жизни.

Основными факторами, предрасполагающими к развитию ОАС при СН, являются:

- низкое систолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений;
- более низкие уровни мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и скорости клубочковой фильтрации;
- ожирение II–III степени;
- курение.

Пациенты с АС в анамнезе чаще имеют АГ, фибрилляцию предсердий, СН с сохраненной ФВ, более длительную

продолжительность СН [10]. ОАС чаще выявляют у пациентов с СД2 с определенными конституциональными особенностями, такими как короткая толстая шея [11].

Ожирение разной степени выраженности имеют 80–90% пациентов с СД2. Учитывая это, 50–60% пациентов с СД2 и ожирением имеют клинически выраженную или субклиническую СН. С другой стороны, СН имеется у 40% пациентов с СН с сохраненной и у 45% – со сниженной ФВ. СД и ожирение влияют на сократительную функцию ЛЖ даже в отсутствие ИБС и АГ. Необходимо отметить, что между СД2 и СН имеется двунаправленная взаимосвязь: СН чаще развивается у пациентов с СД2, а у пациентов с тяжелыми стадиями СН чаще проявляется СД2 [12].

Важным фактором, приводящим к развитию СН, является декомпенсация углеводного обмена при СД2. Известно, что при повышении гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) на 1% риск развития СН повышается на 8–36% [13]. При СН имеются дополнительные факторы, приводящие к спаданию верхних дыхательных путей. Когда пациент с СН и СД2 находится в вертикальном положении, жидкость накапливается в межтканевом и внутрисосудистом пространстве ног под действием силы тяжести. В положении лежа ночью она перераспределяется в ростральном направлении. Часть жидкости может скапливаться в шее, способствуя увеличению давления в тканях и вызывая сужение верхних дыхательных путей. Застойные явления в легких также приводят к возникновению периодического дыхания и предрасполагают к развитию ОАС [14].

ОАС может приводить к прогрессированию СН за счет отрицательного внутригрудного давления (-65 мм рт. ст.), повышения трансмурального давления левого желудочка (ЛЖ), которые приводят к увеличению преднагрузки

и венозному возврату к правому желудочку. Повышение кардиальной преднагрузки связано с прогрессирующим снижением функции ЛЖ. Прекращение дыхания вызывает активацию симпатoadренальной системы, что коррелирует с эпизодами апноэ, пробуждениями и последующей гипоксией, гиперкапнией [15]. Симпатическая активация приводит к повышению системного сосудистого сопротивления, дальнейшему увеличению постнагрузки и потребности миокарда в кислороде. Постоянные эпизоды апноэ и гипопноэ приводят к активации оксидативного стресса, нарушению функции эндотелия, активации провоспалительных плазменных факторов и повышению агрегационной активности тромбоцитов [16].

Риски развития ССЗ и смертность значительно повышаются, если СД2 диагностирован до ОАС [17]. По данным популяционного когортного исследования с участием 3667 пациентов и 10 450 чел. контрольной группы, пациенты, у которых развился ОАС после постановки диагноза СД2, имели более высокий риск развития ИБС – на 55%, СН – на 67%, инсульта или транзиторной ишемической атаки – на 57%, смертности от всех причин – на 24% по сравнению с пациентами с СД2 и отсутствием ОАС. Во вторичном анализе, изучавшем исходы у пациентов с СД2 в комбинации с ОАС, по сравнению с пациентами, имеющими только СД2, пациенты с ОАС имели более значительный риск развития комбинированных ССЗ в отделенном периоде [18].

В настоящее время имеются убедительные данные о том, как наличие и тяжесть ОАС увеличивают риск развития нарушений сердечного ритма у пациентов с СД2. Пациенты с СД2, у которых развился ОАС, подвержены более высокому риску развития ФП на 53%, по сравнению с пациентами без диагностированного ОАС [18]. Кросс-секционное исследование показало, что наличие и тяжесть ОАС сильно коррелируют с повышенным в 2,3 раза риском удлинения интервала QTc у пациентов с СД2 [19]. Следует отметить, что среди пациентов с СД2 и QTc $\geq$ 418 мс у пациентов старшего возраста (отношение шансов (ОШ) 1,042; 95% ДИ 1,042–1,064, $p < 0,001$), женщин (ОШ 2,36; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,371–4,063, $p < 0,01$) и пациентов с более высоким индексом массы тела (ОШ 1,113; 95% ДИ 1,037–1,195, $p < 0,01$) вероятность ОАС существенно выше. Эти данные свидетельствуют о том, что удлинение интервала QTc, связанное с ОАС, может быть дополнительным фактором риска развития ССЗ у пациентов с СД2, что подчеркивает важность оценки глобального скрининга ССЗ для оценки риска аритмии [20].

По данным современной литературы, ОАС, по-видимому, является самостоятельным фактором риска развития не только СД2, но и макро- и микрососудистых осложнений, ассоциированных с СД2. По данным популяционного когортного исследования с участием 3667 пациентов и 10 450 чел. контрольной группы, пациенты с СД2, у которых развился ОАС, были подвержены более высокому риску развития периферической невропатии – на 32%, синдрому диабетической стопы – на 42%, хронической болезни почек (ХБП) – на 18% и альбинурии – на 11% по сравнению с пациентами с СД2 и отсутствием

ОАС [18]. В пролонгированном крупномасштабном популяционном когортном исследовании в Финляндии, включавшем 36 963 участника, было показано, что пациенты с ОАС сталкиваются с повышенным риском развития ССЗ – на 36% после 25-летнего наблюдения, чем население в целом. Этот риск был отмечен среди женщин, у которых данное состояние не было диагностировано и которым не проводилась терапия. Кроме того, у пациентов с ОАС риск развития ХБП был выше в 1,75 раза. У пациентов как с СД2, так и с ОАС отмечался еще более высокий риск развития ССЗ – на 36%, ХБП и смертности от всех причин по сравнению с пациентами с СД2 и без ОАС [21].

Кроме того, СД2 повышал риск развития MACE (большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события) на 64%, а также госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии у пациентов с ОАС [22]. В когортном исследовании у пациентов с ОАС и СД2 наблюдалось больше конечных событий после медианы наблюдения 42 мес. по сравнению с пациентами без СД2. Было отмечено, что женщины с избыточной массой тела и ожирением старше 70 лет с СД2 и легким ОАС имели более высокий риск развития MACE. В проспективном когортном исследовании SantOSA с участием 1447 пациентов было показано, что комбинация ОАС и СД2 является мощным независимым фактором риска смертности от ССЗ, чем любое из этих двух заболеваний по отдельности. Кроме того, наличие ОАС в сочетании с СД2 ассоциировалось с повышением в 3,4 раза распространенности ССЗ, а также с увеличением в 2,3 раза смертности от ССЗ при медиане наблюдения 5 лет [23].

Наличие ОАС у пациентов с СД2 после перенесенного острого коронарного синдрома ассоциировалось с повышением риска развития MACE в 2,5 раза в течение 1 года. Такой закономерности не было выявлено у пациентов без СД2 [24]. Сочетание ОАС и более длительной продолжительности гипоксии, определяемой как время насыщения артериальной крови кислородом $< 90\%$ в течение более 22 мин, приводило к дополнительному повышению риска MACE на 31,0% у пациентов с СД2. Более того, имеются данные о том, что наличие ОАС у пациентов с СД2 после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) приводило к неблагоприятным исходам, ухудшая прогнозы пациентов. Также отмечено, что ОАС ассоциировалось с двукратным риском развития MACE и цереброваскулярных событий у пациентов с СД2 после 3 лет успешного ЧКВ [25]. Острый коронарный синдром, приводящий к неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам, в основном провоцируется формированием атеросклеротических бляшек в ранее не пораженных сосудах у пациентов с СД2 [26].

Повышенный риск MACE и смертности от всех причин среди пациентов с ОАС и СД2 также отмечен H. Wang et al. По данным метаанализа, в котором проанализированы истории болезни 1168 пациентов с СД2 после ЧКВ (из них 614 имели сопутствующий ОАС), большее количество MACE и высокая смертность от всех причин были достоверно выше в подгруппе пациентов с ОАС. Таким образом, пациенты с СД2 и сопутствующим

ОАС имеют более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов после ЧКВ по сравнению с пациентами с СД2 без ОАС. Повышенный риск сердечно-сосудистых событий преимущественно отмечается у пациентов с ОАС и исходно плохим гликемическим контролем [27]. Таким образом, комбинация ОАС и СД2 оказывает синергетический эффект, способствуя развитию и прогрессированию атеросклероза, а также повышая риск сердечно-сосудистых событий.

Эти результаты свидетельствуют о том, что ОАС и СД2 имеют сходные механизмы развития атеросклероза. Повторная гипоксемия, вызванная ОАС, сопровождающаяся реоксигенацией, ассоциировалась с хроническим системным воспалением, окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией, провоцировала развитие СД2 и связанных с ним макро- и микрососудистых осложнений. В частности, воспалительный профиль ОАС характеризуется рекрутированием макрофагов и наличием циркулирующих воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок, хемокины и цитокины, такие как интерлейкин 6, фактор некроза опухоли- α , ядерный фактор каппа-В, а также молекулы адгезии, такие как селектины, молекула внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекула внутриклеточной адгезии сосудов (VCAM-1) [28]. Кроме того, ОАС может нарушить баланс между прооксидантными и антиоксидантными факторами. У пациентов с ОАС отмечены высокие уровни супероксид-анионов в циркулирующих лейкоцитах, продукция активных форм кислорода, увеличение перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты, возможно, из-за повторения циклов гипоксии – реоксигенации [29]. Индуцируемый гипоксией фактор-1 α , основной транскрипционный фактор, активируется гипоксией и негативно модифицирует транскрипцию множества генов, тем самым провоцирует ССЗ. При ОАС активируется симпатическая нервная система и ренин-ангиотензин-альдостероновая система, усиливается агрегация тромбоцитов, а это способствует развитию и микрососудистых осложнений [30].

Кроме того, среди пациентов с СД2 ОАС тесно связан с микрососудистыми осложнениями, такими как периферическая нейропатия, заболевание периферических артерий, диабетическая нефропатия и пролиферативная/пролиферативная диабетическая ретинопатия. У пациентов с СД2 и ОАС средней и тяжелой степени тяжести вероятность развития осложнений, связанных с СД2, в 3,05 раза выше, чем у пациентов с легкой формой ОАС или без нее, и эта взаимосвязь в основном опосредована наличием АГ [31].

В свою очередь, гипергликемии и АГ утяжеляют течение эндотелиальной дисфункции и микрососудистых осложнений. Нарушения функции дыхательных путей связаны с дисфункцией мотонейронов, контролирующей мускулатуру глотки. Периферическая невропатия, резистентность к инсулину, лептину и окислительный стресс могут изменить нейрональный и механический контроль мышц верхних дыхательных путей, приводящий к снижению их тонуса во время сна [32]. Кроме того, перемежающаяся гипоксия вызывает гиперактивацию

гипоталамической гипоталамическо-надпочечниковой оси и дисрегуляцию адипокинов, способствует ожирению [33]. Лептин вырабатывается жировой тканью в качестве средства для подавления аппетита и стимулятора дыхания [34]. Повышение уровня лептина наряду с резистентностью к рецепторам лептина, которые относятся к наиболее распространенным метаболическим нарушениям при СД2, провоцируют дальнейшую метаболическую и дыхательную дисфункцию. Лептин вызывает нейромеханическую дисфункцию мышц верхних дыхательных путей, увеличивая снижение тонуса мышц глотки во время сна [35]. Пациенты с СД2 и ОАС часто предъявляют жалобы на ночной храп, остановки дыхания, удушье, бессонницу. В дневные часы их беспокоит головная боль, сонливость, раздражительность, снижение памяти.

Золотым стандартом для диагностики ОАС является ночное полисомнографическое исследование [36]. Однако эта диагностическая процедура не может быть применена у всех пациентов с риском АС. Учитывая, что она достаточно дорогая, требует времени и неудобна для некоторых пациентов, то используются специальные опросники для диагностики ОАС. Пациентам с СН и СД2 проводят полисомнографическое исследование с регистрацией электроэнцефалограммы для оценки макроструктуры сна. Оценивают степень тяжести ОАС по частоте апноэ и гипопноэ за час сна индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ):

- ИАГ 5–15 эпизодов/час – легкая;
- 15–30 – средней тяжести;
- более 30 – тяжелая форма.

Обязательные обследования у пациентов с СД и подозрением на СН включают:

- регистрацию электрокардиограммы, которая относится к скрининговому исследованию. У пациентов с СН всегда имеются изменения на электрокардиограмме в виде нарушения ритма сердца, таких как фибрилляция предсердий, рубцовые изменения в миокарде, наличие гипертрофии миокарда ЛЖ, расширенный комплекс QRS;
- измерение уровня натрийуретического пептида. Концентрация в плазме натрийуретического пептида В-типа (BNP) > 35 пг/мл, N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) > 125 пг/мл предполагает наличие хронической СН. Однако имеются состояния, при которых отмечается повышение NT-proBNP: фибрилляция предсердий, старческий возраст, острое или хроническое заболевание почек или непропорционально низкий уровень (например, при ожирении);
- биохимические и гормональные показатели крови: мочевины, электролиты, креатинин, ферменты печени и показатели функции щитовидной железы;
- общий анализ крови;
- эхокардиография рекомендуется в качестве одного из ключевых исследований для диагностики СН. Помимо измерения ФВ ЛЖ, эхокардиография предоставляет информацию о размерах камер сердца, определяет наличие и тип гипертрофии миокарда ЛЖ (эксцентрический или концентрический), оценивает зоны нарушения локальной сократимости ЛЖ, степень легочной гипертензии, диастолическую функцию ЛЖ, выявляет клапанные пороки;

■ рентген грудной клетки рекомендуется для определения других потенциальных причин одышки (например, заболевания легких), а также уточняющих параметров застойных изменений в легких на фоне СН.

До 90% пациентов с ОАС и СД2 остаются без диагноза или лечения [37, 38]. Несмотря на то что постоянное положительное давление в дыхательных путях (СИПАП) является эффективным методом лечения ОАС, метаанализ показал, что СИПАП не улучшает сердечно-сосудистые исходы среди пациентов с ОАС, возможно, из-за отсутствия приверженности к лечению среди этих пациентов [39, 40].

Согласно данным современной литературы, СИПАП является основным методом лечения ОАС. Тем не менее среди пациентов с СД2 и установленными ССЗ и ОАС СИПАП-терапия не улучшала гликемический контроль. Более того, она не влияла на уровень глюкозы в сыворотке крови, Hb_{A1c} , активность сахароснижающих препаратов через 4,3 года наблюдения [41].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ ВО СНЕ

По данным современной литературы, перспективными препаратами для терапии пациентов с СД2 и ОАС являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [42–44]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME 6% пациентов с СД2 имели ОАС. Именно в этой когорте пациентов была отмечена более высокая частота сердечно-сосудистых и почечных событий, а также более высокая коморбидность [45]. Было отмечено, что эмпаглицозин снижал показатели кардиометаболических факторов риска, а также MACE, госпитализации по поводу СН, смертности и почечных исходов независимо от ОАС. Использование препаратов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа может снизить частоту впервые возникшего ОАС, возможно, из-за снижения массы тела, в основном за счет висцерального жира. Комплексная терапия ОАС, направленная на снижение массы тела, достижение целевых показателей контроля СД2 и ССЗ, обеспечивает успешное лечение ОАС более чем у 50% пациентов [46, 47].

В настоящее время в литературе обсуждается вопрос уменьшения ЦАС на фоне терапии дапаглицозином у пациентов с СН [48, 49]. В 2019 г. Y. Tang et al. впервые показали, что на фоне терапии дапаглицозином в комбинации с метформином по сравнению с терапией метформином в комбинации с глимеперидом достоверно уменьшалось количество эпизодов апноэ и гипопноэ, улучшалась сатурация кислородом крови у пациентов с ОАС и СД2 [50]. Терапия дапаглицозином уменьшала проявления ЦАС у пациентов, что давало возможность позже инициировать вентиляционную терапию. Инициировать вентиляционную терапию целесообразно при прогрессировании ОАС у пациентов с адекватным лечением СН, включающем лечение сакубитрилом/валсартаном и дапаглицозином [51]. В 2019 г. S. Furukawa et al.

опубликовали результаты исследования по оценке улучшения ОАС по сравнению с исходным уровнем на фоне терапии дапаглицозином (5 мг) 1 раз в сутки в течение 24 нед. у японских пациентов с ожирением и СД2. В 24-недельное проспективное открытое многоцентровое исследование были включены 30 чел. ИАГ определялся как не менее 5 событий с индексом десатурации кислорода (ИДК) 3% в час, а ИАГ от умеренной до тяжелой степени – как не менее 15 событий в час. Первичной конечной точкой было изменение на 3% ИДК через 24 нед. Распространенность ОАС средней и тяжелой степени в настоящем исследовании составила 20%. На фоне терапии дапаглицозином значительно снижались уровни глюкозы натощак, Hb_{A1c} , аспартатаминотрансферазы, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и расчетной скорости глобулярной фильтрации. Улучшение на 3% ИДК наблюдалось у пациентов с умеренной и тяжелой ОАС: с исходно $25,0 \pm 3,8$ до $18,5 \pm 6,1$ через 24 нед., $p = 0,017$. На основании данных исследования был сделан вывод о том, что терапия дапаглицозином может улучшить течение умеренной и тяжелой ОАС у японских пациентов с ожирением и СД2 [52].

В исследовании DAPA-HF и DELIVER первичный исход – прогрессирование СН (незапланированная госпитализация по поводу СН или срочное обращение по поводу СН, требующее внутривенного введения диуретика) – наблюдался с частотой 16,0 у пациентов ОАС по сравнению с 10,6 на 100 человеко-лет у тех, у кого не было ОАС (скорректированный относительный риск (ОР) 1,29; 95% ДИ 1,10–1,52). По сравнению с плацебо, дапаглицозин снижал риск первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть) одинаково у пациентов с ОАС (ОР 0,78; 95% ДИ 0,59–1,03) и без него (ОР 0,79; 0,72–0,87), $p = 0,93$. Влияние дапаглицозина на другие клинические исходы, физическое функционирование и качество жизни было одинаковым у пациентов с ОАС и без него [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках стандартов лечения СН, рекомендованных Европейским обществом кардиологов (2021), для пациентов со сниженной ФВ ЛЖ для снижения риска госпитализации и смерти от СН рекомендован дапаглицозин. На ранних этапах терапии пациентов с СД2 в комбинации с СН и ОАС целесообразно использовать дапаглицозин как один из компонентов комплексной терапии.

Таким образом, низкая распространенность ОАС отражает не только плохую осведомленность врачей о данном состоянии, но и отсутствие амбулаторного скрининга нарушений дыхания во сне в рутинной клинической практике. Истинная распространенность АС выше, так как недостаточно диагностируется у людей среднего и пожилого возраста в общей популяции и у пациентов с СН и СД2. ОАС ухудшает течение СН и других ССЗ.



Поступила / Received 04.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2024
Принята в печать / Accepted 11.04.2024

Список литературы / References

- Cowie MR, Linz D, Redline S, Somers VK, Simonds AK. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(6):608–624. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.048>.
- Javaheri S, Peker Y, Yaggi HK, Bassetti CLA. Obstructive sleep apnea and stroke: The mechanisms, the randomized trials, and the road ahead. *Sleep Med Rev*. 2022;61:101568. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101568>.
- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687–698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5).
- Wang T, Yu FC, Wei Q, Chen L, Xu X, Ding N, Tong JY. Prevalence and clinical characteristics of sleep-disordered breathing in patients with heart failure of different left ventricular ejection fractions. *Sleep Breath*. 2023;27(1):245–253. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02611-4>.
- Abdullah A, Eigbire G, Salama A, Wahab A, Nadkarni N, Alweis R. Relation of Obstructive Sleep Apnea to Risk of Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction from the National Inpatient Sample. *Am J Cardiol*. 2018;122(4):612–615. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.052>.
- Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1695–1703. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv624>.
- Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1442–1449. <https://doi.org/10.1056/NEJMcP1816152>.
- Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152(5):1070–1086. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>.
- Seicean S, Strohl KP, Seicean A, Gibby C, Marwick TH. Sleep disordered breathing as a risk of cardiac events in subjects with diabetes mellitus and normal exercise echocardiographic findings. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1214–1220. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.053>.
- Butt JH, Jering K, De Boer RA, Craggett BL, Desai AS, Hernandez AF et al. Heart Failure, Investigator-Reported Sleep Apnea and Dapagliflozin: A Patient-Level Pooled Meta-Analysis of DAPA-HF and DELIVER. *J Card Fail*. 2024;30(3):436–448. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.08.027>.
- Edmonds PJ, Gunasekaran K, Edmonds LC. Neck Gasp Predicts Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes Mellitus. *Sleep Disord*. 2019;3184382. <https://doi.org/10.1155/2019/3184382>.
- Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Køber L, Solomon SD, Granger CB et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(5-6):545–549. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6754-x>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й вып. *Сахарный диабет*. 2023;26(25):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU (eds). Standards of specialized diabetes care. 11th ed. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(25):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol*. 2013;591(5):1179–1193. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.245159>.
- Cowie MR. Sleep-Disordered Breathing – Do We Have to Change Gears in Heart Failure? *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(5):255–265. <https://doi.org/10.1007/s11897-016-0304-x>.
- Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2660–2667. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746>.
- Beck MK, Westergaard D, Jensen AB, Groop L, Brunak S. Temporal order of disease pairs affects subsequent disease trajectories: the case of diabetes and sleep apnea. *Pac Symp Biocomput*. 2017;22:380–389. https://doi.org/10.1142/9789813207813_0036.
- Adderley NJ, Subramanian A, Toulis K, Gokhale K, Taverner T, Hanif W et al. Obstructive Sleep Apnea, a Risk Factor for Cardiovascular and Microvascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From a Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1868–1877. <https://doi.org/10.2337/dc19-2116>.
- Shi H, Jiang X. Correlation Between QTc Prolongation and Obstructive Sleep Apnea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926954. <https://doi.org/10.12659/MSM.926954>.
- Shamsuzzaman A, Amin RS, van der Walt C, Davison DE, Okcay A, Pressman GS, Somers VK. daytime cardiac repolarization in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2015;19(4):1135–1140. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1119-9>.
- Strausz S, Havulinna AS, Tuomi T, Bachour A, Groop L, Mäkitie A et al. Obstructive sleep apnoea and the risk for coronary heart disease and type 2 diabetes: a longitudinal population-based study in Finland. *BMJ Open*. 2018;8(10):e022752. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022752>.
- Su X, Li JH, Gao Y, Chen K, Gao Y, Guo JJ et al. Impact of obstructive sleep apnea complicated with type 2 diabetes on long-term cardiovascular risks and all-cause mortality in elderly patients. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):508. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02461-x>.
- Labarca G, Dreyse J, Salas C, Schmidt A, Rivera F, Letelier F, Jorquera J. Risk of mortality among patients with moderate to severe obstructive sleep apnea and diabetes mellitus: results from the SantOSA cohort. *Sleep Breath*. 2021;25(3):1467–1475. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02283-y>.
- Wang X, Fan J, Du Y, Ma C, Ma X, Nie S, Wei Y. Clinical significance of obstructive sleep apnea in patients with acute coronary syndrome in relation to diabetes status. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000737. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-000737>.
- Koo CY, Drager LF, Sethi R, Ho HH, Hein T, Jim MH et al. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes Independently Add to Cardiovascular Risk After Coronary Revascularization. *Diabetes Care*. 2018;41(2):e12–e14. <https://doi.org/10.2337/dc17-0759>.
- Kedhi E, Kennedy MW, Maehara A, Lansky AJ, McAndrew TC, Marso SP et al. Impact of TCFA on Unanticipated Ischemic Events in Medically Treated Diabetes Mellitus: Insights From the PROSPECT Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(4):451–458. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.12.023>.
- Wang H, Li X, Tang Z, Gong G. Cardiovascular Outcomes Post Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1795–1806. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00870-6>.
- Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P, Pepin JL. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2015;21:23–38. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.07.004>.
- Fariñas JG, Herrera EA, Carrasco-Pozo C, Sotomayor-Zarate R, Cruz G, Morales P, Castillo RL. Pharmacological models and approaches for pathophysiological conditions associated with hypoxia and oxidative stress. *Pharmacol Ther*. 2016;158:1–23. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.006>.
- Zhang R, Zhang P, Zhao F, Han X, Ji L. Association of Diabetic Microvascular Complications and Parameters of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(7):415–420. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0433>.
- Siwasaranond N, Nimitphong H, Manodpitpong A, Saetung S, Chirakalwasan N, Thakkinstant A, Reutrakul S. The Relationship between Diabetes-Related Complications and Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2018;9269170. <https://doi.org/10.1155/2018/9269170>.
- Huang T, Lin BM, Stampfer MJ, Tworoger SS, Hu FB, Redline S. A Population-Based Study of the Bidirectional Association Between Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes in Three Prospective U.S. Cohorts. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2111–2119. <https://doi.org/10.2337/dc18-0675>.
- Jehan S, Myers AK, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Jean-Louis G, McFarlane SI. Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiological insights. *Sleep Med Disord*. 2018;2(3):52–58. <https://doi.org/10.15406/smdij.2018.02.00045>.
- Triantafyllou GA, Paschou SA, Mantzoros CS. Leptin and Hormones: Energy Homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(3):633–645. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.012>.
- Imayama I, Prasad B. Role of Leptin in Obstructive Sleep Apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(11):1607–1621. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201702-181FR>.
- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479–504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>.
- Malhotra A, Ayappa I, Ayas N, Collop N, Kirsch D, Mardale N et al. Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep*. 2021;44(7):zsab030. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab030>.
- Abrams B. Comment on: use of blood biomarkers to screen for obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:313–315. <https://doi.org/10.2147/NSS.S179670>.
- Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, Neal B. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;318(2):156–166. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7967>.
- Bakker JP, Weaver TE, Parthasarathy S, Aloia MS. Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There? *Chest*. 2019;155(6):1272–1287. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.012>.
- Löffler KA, Heeley E, Freed R, Meng R, Bittencourt LR, Gonzaga Carvalho CC et al. Continuous Positive Airway Pressure Treatment, Glycemia, and Diabetes Risk in Obstructive Sleep Apnea and Comorbid Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1859–1867. <https://doi.org/10.2337/dc19-2006>.
- Batzias K, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Bletsas E, Stampouloulou PK et al. Effects of Newer Antidiabetic Drugs on

- Endothelial Function and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2018;1232583. <https://doi.org/10.1155/2018/1232583>.
43. Siasos G, Stampouloulou PK, Bletsas E, Paschou SA, Oikonomou E, Giannopoulos G et al. SGLT-2i and Cardiovascular Prognosis. *Curr Pharm Des.* 2020;26(32):3905–3907. <https://doi.org/10.2174/138161282632200811172751>.
 44. Siasos G, Bletsas E, Stampouloulou PK, Paschou SA, Oikonomou E, Tsigkou V et al. Novel Antidiabetic Agents: Cardiovascular and Safety Outcomes. *Curr Pharm Des.* 2020;26(46):5911–5932. <https://doi.org/10.2174/138161282666201109110107>.
 45. Neeland IJ, Eliasson B, Kasai T, Marx N, Zinman B, Inzucchi SE et al. The Impact of Empagliflozin on Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular and Renal Outcomes: An Exploratory Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(12):3007–3015. <https://doi.org/10.2337/dc20-1096>.
 46. Hudgel DW. Critical review: CPAP and weight management of obstructive sleep apnea cardiovascular co-morbidities. *Sleep Med Rev.* 2018;37:14–23. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.12.001>.
 47. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA et al. The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(6):e70–e87. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1326ST>.
 48. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
 49. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600959. <https://doi.org/10.1183/13993003.00959-2016>.
 50. Tang Y, Sun Q, Bai XY, Zhou YF, Zhou QL, Zhang M. Effect of dapagliflozin on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a preliminary study. *Nutr Diabetes.* 2019;9(1):32. <https://doi.org/10.1038/s41387-019-0098-5>.
 51. Jaffuel D, Bouchaut Y, Mallet JP, Vidal C, Molinari N, Bourdin A, Roubille F. Dapagliflozin initiation in chronic heart failure patients improves central sleep apnoea. *ERJ Open Res.* 2023;9(3):00123–2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00123-2023>.
 52. Furukawa S, Miyake T, Senba H, Sakai T, Furukawa E, Yamamoto S et al. The effectiveness of dapagliflozin for sleep-disordered breathing among Japanese patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2018;65(9):953–961. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0545>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Б. Анциферов

Написание текста – О.М. Котешкова

Сбор и обработка материала – Н.А. Демидов, Ю.В. Голубева

Обзор литературы – О.М. Котешкова, Н.А. Демидов, Ю.В. Голубева

Редактирование – Д.М. Анциферова

Утверждение окончательного варианта статьи – М.Б. Анциферов

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail B. Antsiferov

Text development – Olga M. Koteschkova

Collection and processing of material – Nikolay A. Demidov, Yulia V. Golubeva

Literature review – Olga M. Koteschkova, Nikolay A. Demidov, Yulia V. Golubeva

Editing – Daria M. Antsiferova

Approval of the final version of the article – Mikhail B. Antsiferov

Информация об авторах:

Котешкова Ольга Михайловна, к.м.н., заведующая отделением обучения и лечения диабета, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; SPIN-код: 6141-1224; koala58@mail.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор, президент, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; SPIN-код: 1035-4773; antsiferov@rambler.ru

Анциферова Дарья Михайловна, аспирант кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-эндокринолог, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; cifrenda@yandex.ru

Голубева Юлия Викторовна, заведующая дневным стационаром, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; ru.marta@mail.ru

Демидов Николай Александрович, к.м.н., врач-эндокринолог, Городская поликлиника г. Московский; 142784, Россия, Москва, г. Московский, мкр. 3, д. 7; SPIN-код: 7715-4508; nicolay13@mail.ru

Information about the authors:

Olga M. Koteschkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Education and Treatment of Diabetes, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; koala58@mail.ru

Mikhail B. Antsiferov, Dr. Sci. (Med.), Professor, President, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; antsiferov@rambler.ru

Daria M. Antsiferova, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Endocrinologist, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; cifrenda@yandex.ru

Yulia V. Golubeva, Head of the Day Hospital, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; ru.marta@mail.ru

Nikolay A. Demidov, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Moskovsky City Clinic; 7, Microdistrict 3, Moskovsky, Moscow, 142784, Russia; nicolay13@mail.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени – актуальная междисциплинарная проблема

Е.В. Бирюкова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ru

Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Резюме

В статье раскрывается актуальность проблемы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – широко распространенного хронического заболевания печени, с которым приходится сталкиваться врачам различных специальностей. Число больных НАЖБП увеличилось значительно благодаря росту распространенности ожирения, метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2-го типа (СД2). Обсуждается международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое понятие – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП). Уделено внимание эпидемиологии НАЖБП и НАЖБП-ассоциированной коморбидности. Описана роль инсулинорезистентности (ИР) в развитии заболевания. Особенностью НАЖБП является длительное бессимптомное течение, что может приводить к необратимому повреждению печени. Подчеркивается важность своевременной диагностики заболевания. В большинстве случаев стеатоз печени полностью обратим при условии устранения причин, ведущих к развитию заболевания. Обсуждаются современные подходы к лечению неалкогольной болезни печени. Снижение массы тела, регулярная физическая активность являются неотъемлемым компонентом успешного лечения НАЖБП. Отдельное внимание уделено эссенциальным фосфолипидам (ЭФЛ), раскрываются механизмы гепатопротективного действия, представлены результаты клинических исследований, посвященных эффективности ЭФЛ. Эссенциальные фосфолипиды включены в стандарты и клинические рекомендации по лечению НАЖБП и других болезней печени и могут быть рекомендованы пациентам с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой и метаболической патологией (ожирение, артериальная гипертензия, СД2, дислипидемия). Для того чтобы достичь обсуждаемых гепатопротективных эффектов ЭФЛ в практике лечения НАЖБП, необходимо учесть, что в рамках клинических исследований длительность приема ЭФЛ (содержание не менее 70%) составила 3–6 мес. в дозе 1800 мг в день (600 мг 3 раза в день).

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность

Для цитирования: Бирюкова ЕВ. Неалкогольная жировая болезнь печени – актуальная междисциплинарная проблема. *Медицинский совет*. 2024;18(6):72–80. <https://doi.org/10.21518/ms2024-159>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Non-alcoholic fatty liver disease: a current challenge of interdisciplinary research

Elena V. Biryukova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ru

Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Abstract

This article describes the urgency of the issue of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a widespread chronic liver disease that physicians in different specialties have to deal with. Due to the rising prevalence of obesity, metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) the number of patients with NAFLD has increased significantly. A new definition proposed by an international expert consensus statement – a metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is discussed. We also paid attention to the epidemiology of NAFLD and NAFLD-associated comorbidity. The role of insulin resistance (IR) in the development of the disease is described. NAFLD is characterized by a long-term asymptomatic course that can lead to irreversible liver injury. The importance of timely diagnosis of the disease is stressed. In most cases, hepatic steatosis is completely reversible if the causes leading to the development of the disease are eliminated. Advanced approaches to the treatment of non-alcoholic liver disease are discussed. Weight loss and regular physical activity are an integral part of successful treatment of NAFLD. Worthy of separate attention are essential phospholipids (EPL), which mechanisms of hepatoprotective action are disclosed, and the results of clinical studies on the efficacy of EPL are presented. Essential phospholipids are included in the standards and clinical guidelines for the treatment of NAFLD and other liver diseases and can be recommended to patients with NAFLD and concomitant cardiovascular and metabolic pathologies (obesity, arterial hypertension, T2DM, dyslipidemia). To achieve the discussed hepatoprotective effects of EPL in the NAFLD treatment practice, it is necessary to take into account that the course of administration of EPL (content of > 70%) in clinical studies was 3–6 months at a dose of 1800 mg per day (600 mg 3 times a day).

Keywords: metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance

For citation: Biryukova EV. Non-alcoholic fatty liver disease: a current challenge of interdisciplinary research. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(6):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-159>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время огромное внимание уделяется неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), заболеваемость которой по последним оценкам составляет 47 случаев на 1000 населения [1, 2]. Мировая распространенность НАЖБП за 20-летний период увеличилась практически вдвое, составляя, по данным различных авторов, 25–46% (в зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности) среди населения развитых стран, в то время как количество других хронических заболеваний печени значимо не изменилось [3–5]. Число больных этим хроническим прогрессирующим заболеванием печени в последнее время увеличилось так значительно благодаря распространенности ожирения, метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2-го типа (СД2) [6, 7].

НАЖБП включает в себя несколько клинико-морфологических форм: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз и развитием гепатоцеллюлярной карциномы [8]. Учитывая прогрессирующую распространенность ожирения, СД2, которые являются главными предикторами НАЖБП, неудивительно, что с этой хронической патологией печени приходится сталкиваться не только эндокринологам, гастроэнтерологам, но и специалистам разного профиля. Важно осознавать, что клиническое бремя НАЖБП не ограничивается только исходами, связанными непосредственно с патологией печени, доказана прямая связь НАЖБП с возникновением и усугублением сердечно-сосудистых заболеваний, СД2, хронической болезни почек и др., что отражается на прогнозе [2, 7, 9].

По своей сути НАЖБП – это междисциплинарная проблема, что подчеркивает необходимость активного вовлечения более широкого круга специалистов в своевременное выявление этой патологии, а также осуществление первичных профилактических мер. В реальной практике своевременная диагностика НАЖБП и ассоциированных с ней метаболических нарушений имеет принципиальное значение, поскольку эта патология представляет собой потенциально обратимое состояние на начальных этапах. Клиницистам необходимо выявлять пациентов с высоким риском на более ранних стадиях заболевания и знать о внепеченочных проявлениях НАЖБП, чтобы улучшить клинические исходы [9]. Комплексные своевременные немедикаментозные, медикаментозные воздействия на различные патогенетические звенья патогенеза НАЖБП позволяют добиться регресса или стабилизации процесса [3, 7, 8].

В 2020 г. международная консенсусная группа предложила рассмотреть новый термин – метаболически

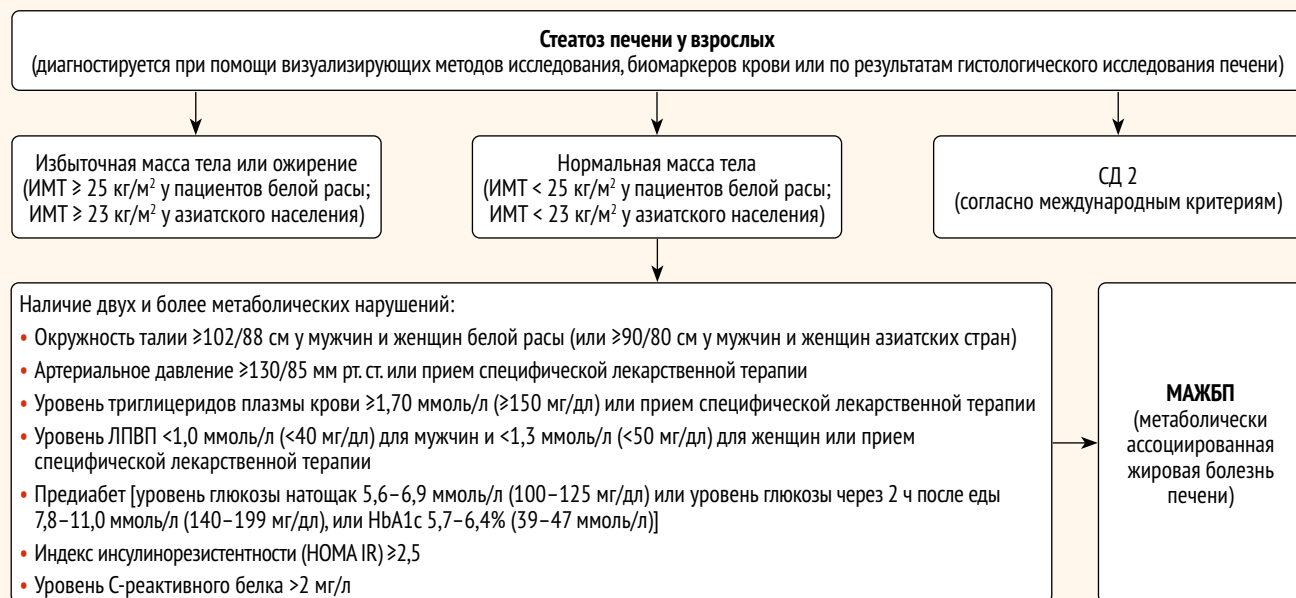
ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП). По мнению экспертов, это позволяет более точно отразить накопленные за последнее время знания о патофизиологии недуга, а также помочь клиницистам в стратификации риска вследствие неоднородности этой патологии с различными причинами, проявлениями и течением, а также пересмотреть критерии диагностики в сторону увеличения релевантности именно метаболических факторов [2, 9, 10]. Кроме того, было предложено отказаться от классической дихотомической классификации (стеатоз и стеатогепатит), рассматривая МАЖБП как единый патологический процесс, тяжесть которого оценивается по степени активности воспаления и стадии фиброза печени. Диагностические критерии МАЖБП представлены на рис. 1 [2]. Основой диагностики МАЖБП является наличие доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточная масса тела / ожирение, наличие СД2, а в случае нормальной массы тела при наличии двух и более метаболических нарушений (например, предиабета, гипертриглицеридемии).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАЖБП И АССОЦИИРОВАННЫХ ПАТОЛОГИЙ

НАЖБП характеризуется целым спектром факторов риска (ФР), оказывающих влияние на предрасположенность к ее развитию и прогноз. Эпидемиологические данные подтверждают факт частого сочетания ожирения (особенно абдоминального типа), СД2 и НАЖБП, каждое из них может взаимно утяжелять друг друга, способствуя ухудшению течения, исходов [2, 11–13]. Переедание, употребление пищи с высоким содержанием насыщенных жиров, легкоусвояемых углеводов, низкая физическая активность, а также наследственная предрасположенность являются общими ФР для этих патологий, которые также объединяет общность патогенеза – инсулинорезистентность (ИР) [2, 13–15]. Неудивительно, что НАЖБП встречается как минимум вдвое чаще среди лиц, имеющих критерии МС, который представляет собой кластер ФР, предрасполагающих к развитию СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Вместе с тем сама НАЖБП ассоциирована с более высоким риском фатальных и смертельных сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт, инфаркт миокарда или коронарная реваскуляризация, по сравнению с лицами без НАЖБП [9].

Согласно мультицентровому исследованию DIREG 2, включавшему 50 145 пациентов в 16 городах Российской Федерации, распространенность НАЖБП составила 37,3%, при этом ведущими ФР патологии были МС, ожирение и СД2 [16]. Согласно результатам Российского наблюдательного многоцентрового исследования MANPOWER

- **Рисунок 1.** Диагностические критерии метаболически ассоциированной жировой болезни печени [2]
- **Figure 1.** Diagnostic criteria for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [2]



самым распространенным коморбидным состоянием среди пациентов с НАЖБП было ожирение / избыточная масса тела (80,8% пациентов) [14]. Ожирение является не только ключевым фактором риска НАЖБП (увеличивает вероятность развития НАЖБП в 3,5 раза), но и прогрессирования заболевания; так, среди лиц с избыточной массой тела / ожирением распространенность НАСГ составила 18,5–34%, цирроза печени – 9–10% [11, 12, 17]. Помимо увеличения смертности от всех причин, наличие ожирения повышает смертность у пациентов с НАЖБП [18, 19].

В эпидемиологических исследованиях показано, что риск развития СД2 увеличивается примерно в 2–5 раз у пациентов с НАЖБП, что зависит от исследуемой популяции, длительности наблюдения и метода, используемого для диагностики НАЖБП [14, 20]. В свою очередь риск развития НАЖБП при СД2 увеличивается в соответствии с увеличением гликированного гемоглобина (HbA1c) и ИР, независимо от ожирения [20]. В качестве примера можно привести масштабное 10-летнее исследование с участием 173 643 больных с СД2 и 650 620 пациентов без СД2, в котором было выявлено 2-кратное увеличение риска заболеваний печени в группе пациентов с СД2 по сравнению с группой пациентов без СД2 [21]. СД2 является фактором риска более быстрого прогрессирования НАЖБП в НАСГ, выраженный фиброз или цирроз печени [9, 14]. По оценкам, распространенность НАСГ у пациентов с СД2 и неизменными биохимическими показателями функции печени составляет 20% [22].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ – ВЕДУЩИЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ НАЖБП

Патогенетические механизмы развития НАЖБП продолжают активно изучаться. За последнее время накопилось много доказательств того, что НАЖБП является

следствием системной метаболической дисфункции, ассоциированной с ИР. Согласно современным представлениям, печень играет ведущую роль во всех метаболических процессах и одновременно является органом мишенью при становлении и прогрессировании метаболических нарушений, в частности, ИР, ожирения [11, 23, 24]. Патологическое воздействие ИР реализуется через каскад сопряженных нарушений, включающих оксидативный стресс, липотоксичность, дисбаланс секреции адипоцитокинов, дислипидемию (в особенности гипертриглицеридемию), эндотелиальную дисфункцию, системное хроническое воспаление, иммунную дисфункцию, которые нарастают по мере прогрессирования патологических изменений печени от стеатоза к НАСГ [3, 4, 11].

В ходе исследований А.Ю. Майорова и соавт. подтверждена ассоциация ИР и НАЖБП при использовании гиперинсулинемического эугликемического клэмп-тест и биопсии печени [25]. Стеатоз является независимым признаком ИР, а накопление внутримышечного и висцерального жира, с другой стороны, является предиктором развития резистентности к инсулину. Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к гиперинсулинемии, что способствует увеличению печеночного липогенеза через регуляцию липогенных транскрипционных факторов [26]. Как следствие, нарушается экспорт триглицеридов из гепатоцитов и возникает стеатоз печени. В случае СД повышенный уровень гликемии служит дополнительным субстратом для синтеза триглицеридов.

Системная ИР приводит к нарушению супрессии инсулином процессов липолиза в жировой ткани и повышенной продукции адипоцитами свободных жирных кислот (СЖК), обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях, и в первую очередь в печени. Тесная связь развития НАЖБП с висцеральным ожирением может объясняться

повышенным притоком по портальной системе СЖК непосредственно к печени. СЖК оказывают значительное влияние на метаболические процессы, происходящие в этом органе. Накопление жира в печени является результатом дисбаланса в процессе метаболизма СЖК: увеличение притока в печень, снижение скорости β -окисления в митохондриях и усилению этерификации СЖК [17, 22, 23].

Увеличение доставки СЖК способствует интенсификации синтеза атерогенных фракций липопротеидов; активные формы кислорода повреждают ферменты дыхательной цепи митохондрий. Избыток СЖК оказывает прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов, способствует повреждению эндоплазматического ретикулума клетки, вызывает дисфункцию митохондрий, окислительный стресс и апоптоз гепатоцитов. СЖК являются лигандами рецептора толлподобного рецептора (TLR4), а их взаимодействие ведет к активации сигнального пути NF- κ B и повышенной продукции различных провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкины-1 α/β , -6, 8, 18) [24, 27]. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и воспалительные субстанции стимулируют звездчатые клетки и синтез коллагена. В совокупности это приводит к развитию хронического персистирующего воспаления на фоне избыточного накопления жира в печени – стеатогепатиту [11, 17, 27]. Дополнительным провоцирующим фактором воспаления является питание, богатое насыщенными жирами с недостаточным количеством пищевых волокон.

В настоящее время большая роль в патогенезе НАЖБП отводится изменению состава кишечной микробиоты, что поддерживает воспаление, ИР, способствует нарушению метаболизма желчных кислот и холина. Показано, что тяжесть НАЖБП связана со снижением содержания *Firmicutes* и обогащением *Bacteroides* (обладают выраженным провоспалительным потенциалом) у пациентов с НАСГ по сравнению со здоровыми лицами [28]. Синдром избыточного бактериального роста приводит к развитию оксидативного стресса и активации системного воспалительного ответа. Эндотоксины микроорганизмов способствуют образованию свободных радикалов, которые играют ключевую роль в формировании стеатогепатита, в результате происходят морфофункциональные изменения в печени [11, 17].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА

Характерной чертой НАЖБП является длительное бессимптомное / малосимптомное течение, которое может приводить к необратимому повреждению печени [3, 8, 29]. У большинства пациентов НАЖБП выявляется случайно при рутинном обследовании, что нацеливает на активную своевременную диагностику при наличии факторов риска. В клинической картине на первый план выходят симптомы, характерные для МС: висцеральное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия, гипергликемия [16, 17, 22]. Признаки МС имеют более 90% с НАЖБП, все компоненты МС присутствуют у каждого третьего пациента с НАЖБП [22]. Разнообразные проявления НАЖБП являются определяющими факторами

полиморбидности, что способствует поздней диагностике этого заболевания [3].

ВОЗ использует термин ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м² (применительно к лицам европеоидной расы); нормальная масса тела соответствует значению ИМТ 18,5–24,9 кг/м². Лиц с ИМТ 25–29,9 кг/м² считают имеющими избыток массы тела. ИМТ в диапазоне от 30,0 до 34,9 кг/м² соответствует ожирению первой степени; от 35,0 до 39,9 кг/м² – ожирению второй степени, ИМТ более 40 кг/м² – ожирению третьей степени (морбидное ожирение, МО). ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений также соответствует МО. Среди антропометрических параметров измерение окружности талии (ОТ) позволяет получить ценную информацию о характере распределения жира и в большей степени о висцеральной жировой ткани, чего не дает оценка ИМТ. ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин является диагностическим критерием висцерального (абдоминального) ожирения [30].

На стадии НАСГ могут отмечаться жалобы неспецифического характера, в том числе быстрая утомляемость, слабость, дискомфорт и тяжесть в правом подреберье без четкой связи с приемом пищи, по интенсивности не коррелирующие со степенью активности процесса. Проявления на стадии фиброза опосредованы возникновением спленомегалии (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), развитием портальной гипертензии, что, в свою очередь, затрудняет диагностику [3].

При лабораторном обследовании может быть выявлено повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы; у большинства больных преобладает активность АЛТ, соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса), как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе [8]. К сожалению, уровень трансаминаз не может достоверно отразить степень воспалительного процесса в печени, прогрессирование НАСГ до фиброза возможно и без повышения их уровня [5, 31]. Отсутствие изменений в лабораторных маркерах состояния печени не исключает наличие НАЖБП / НАСГ. У пациентов с НАЖБП необходимо проводить скрининг нарушений углеводного обмена и других компонентов МС: дисгликемия и дислипидемия могут быть обнаружены у 30–50% пациентов с НАЖБП [5, 11, 31].

Существуют предикторы, позволяющие предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП с развитием стеатогепатита и фиброза [32]: возраст старше 45 лет, женский пол, ИМТ более 30 кг/м², СД2, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, АСТ/АЛТ более 1,3, гиперферритинемия, инфекция, вызванная вирусом гепатита С, холецистэктомия в анамнезе.

Диагностика НАЖБП включает в себя УЗИ печени (для выявления 20–30% стеатоза), которое в рутинной практике является основным методом, позволяющим заподозрить стеатоз печени, особенно при наличии у больного факторов риска развития НАЖБП. Ультрасонография выявляет усиление эхогенности печени с ухудшением визуализации внутрипеченочных сосудов (нечеткость и обеднение сосудистого рисунка), дистальное затухание

эхосигнала, гепатомегалию (при наличии) [5, 8, 33]. При стеатозе <20% или ИМТ обследуемого >40 кг/м² чувствительность этого метода исследования ограничена. Методы визуализации, такие как КТ, МРТ, также могут дать представление о степени поражения печени.

Эластометрия печени позволяет судить об изменении эластических свойств печени, степени стеатоза, фиброза (степень фиброза оценивается по шкале Metavir). Лимитируют применение эластометрии ИМТ > 30 кг/м², ОТ > 102 см, активный гепатит, наличие асцита, холестаз, венозного застоя в системе воротной вены, межреберная толщина брюшной стенки >25 мм, опыт оператора. Этот метод может использоваться как для скрининга и ранней диагностики, так и для уточнения стадии поражения печени и контроля за эффективностью проводимой терапии [5, 33, 34].

Для установления степени выраженности стеатоза, активности некротически-воспалительного процесса и стадии фиброза печени у больных НАЖБП применяют различные неинвазивные тесты (индексы), с помощью которых на основе ряда клинико-лабораторных показателей путем математического анализа проводят расчет соответствующего индекса [29, 33, 34].

Для оценки стеатоза используются неинвазивные тесты – индекс жировой дистрофии печени (Fatty Liver Index; FLI), индекс стеатоза печени (Hepatic Steatosis Index, HSI) и другие, которые взаимосвязаны с ИР и позволяют прогнозировать наличие стеатоза (но не его тяжесть) [33, 34]. При установлении диагноза НАЖБП, дальнейшее обследование должно быть направлено на выявление наличия фиброза с помощью определения биомаркеров фиброза (расчетные индексы): как непатентованные (FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD и другие), так и патентованные (Фибротест и другие) формулы [35]. Наибольшую диагностическую точность из непатентованных методов имеет FIB-4 (онлайн-калькулятор¹). При расчете FIB-4 оцениваются возраст, количество тромбоцитов, уровень АЛТ и АСТ. При значении индекса FIB-4 $\geq 2,67$ с достоверностью 80% можно утверждать о наличии выраженного фиброза, при уровне FIB-4 $\leq 1,30$ с достоверностью 90% – об отсутствии значимого фиброза. Интервал значений индекса FIB-4 от 1,3 до 2,67 попадает в слепую зону, что не позволяет отнести его к универсальным методам оценки фиброза при НАЖБП.

Золотым стандартом диагностики НАЖБП остается гистологическое исследование гепатобиоптата, в настоящее время это единственный надежный метод, позволяющий достоверно диагностировать НАСГ. Вместе с тем, инвазивный характер этой процедуры, а также ряд других очевидных недостатков (невозможность частого выполнения процедуры в рутинной практике, относительно высокая стоимость, риск возможных осложнений) ограничивает ее широкое применение [5, 35]. В пользу диагноза НАЖБП говорят такие гистологические изменения, как макровезикулярный стеатоз, баллонная дистрофия гепатоцитов с лобулярным воспалением и возможным присутствием телец Маллори [8, 36]. Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS) позволяет оценить

степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадии фиброза. Согласно действующим рекомендациям выполнение пункционной биопсии печени пациентам с подозрением на НАЖБП с последующим гистологическим исследованием гепатобиоптата с целью определения количественного содержания жира, воспаления и фиброза в случаях, когда другие методы диагностики не дают исчерпывающего ответа, либо имеет место прогрессирующее течение патологии [8].

ЛЕЧЕНИЕ

Основной целью лечения НАЖБП является уменьшение выраженности стеатоза печени, предупреждение развития и прогрессирования фиброза, устранение ФР и коррекция сопутствующих метаболических нарушений (ожирение, СД2, дислипидемия и др.), снижение сердечно-сосудистого риска [7, 18, 32, 35]. К сожалению, по-прежнему нет общепринятых единых алгоритмов лечения пациентов с НАЖБП. Лечение НАЖБП предполагает снижение массы тела пациента и коррекцию метаболических нарушений, что доказанно улучшает исходы этой патологии [11, 37, 38]. Употребление высококалорийной, богатой жирами пищи является одним из важных факторов риска развития НАЖБП. Необходимо признать значительную роль изменения стиля жизни – характера питания и физической активности в соответствии с широко известными клиническими рекомендациями. Модификация образа жизни, особенно на ранних стадиях НАЖБП, связана со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также с улучшением морфофункционального состояния печени [9, 11, 17].

Ожирение – один из ключевых факторов, способствующих стеатозу печени и его прогрессированию в стеатогепатит с последующим развитием фиброза [8, 11, 37, 38]. Снижение массы тела на 5% и более приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей со снижением выраженности стеатоза, потеря 7–10% веса необходима для снижения воспаления и >10% для влияния на фиброз. Даже небольшая потеря массы тела может оказаться эффективной. Важным моментом является скорость снижения массы тела. Резкое похудение может привести к ухудшению течения коморбидной патологии, в частности, при быстром снижении массы тела может наблюдаться ухудшение гистологических изменений, характерных для НАЖБП, вследствие ускоренной мобилизации жира из депо и отложения его в печени [8].

Основной принцип – умеренно гипокалорийное питание (дефицит калорий 500–700 ккал от физиологической потребности с учетом массы тела, возраста и пола), сбалансированная по пищевым ингредиентам и ограничению насыщенных жиров, легкоусвояемых углеводов, трансжиров, продуктов с высоким содержанием фруктозы, алкоголя. Пациентам с НАЖБП полезна средиземноморская диета: продукты, содержащие повышенное количество мононенасыщенных и ω -3-полиненасыщенных жирных кислот,

¹ <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>.

растительная клетчатка и продукты, имеющие низкий гликемический индекс (медленные углеводы) [7, 35, 38]. Интересно, что потребление кофе обратно пропорционально тяжести стеатогепатита [9].

Большинство различных типов диет являются равно эффективными при соблюдении принципа ограничения общей калорийности рациона [30]. По мере похудения улучшается как периферическая чувствительность к инсулину, так и печеночная. Оптимальным считается умеренное постепенное снижение массы тела – не более 1,0 кг в нед. [37, 38]. Несмотря на преимущества снижения веса, немногие пациенты могут добиться необходимой потери веса с помощью изменения образа жизни [9].

В проспективном клиническом исследовании E. Vilar-Gomez et al. с участием 293 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ доказано, что изменение образа жизни, направленное на снижение веса, в течение 52 нед. приводит к разрешению стеатогепатита у 25% пациентов, снижению его гистологической активности почти у половины и регрессии фиброза у 1/5 из них. У 90% пациентов, потерявших $\geq 10\%$ от исходной массы тела, наблюдалось разрешение НАСГ, а у 45% – регресс фиброза [39]. Рекомендуется физическая активность в виде умеренных аэробных нагрузок, которые должны длиться как минимум 30–40 мин ежедневно (≥ 150 –200 мин в нед.), что уменьшает ИР [38]. Показано положительное влияние физических нагрузок на жировой обмен и стеатоз печени даже в отсутствие выраженного снижения массы тела [9, 38]. Вместе с тем изменения образа жизни, как правило, поддерживать в долгосрочной перспективе сложно.

Фармакологические препараты для лечения ожирения у больных с НАЖБП могут назначаться при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний у пациентов с ИМТ 27 кг/м² (орлистат, сибутрамин, лираглутид в дозе 3 мг), эти препараты доказали положительное влияние на течение НАЖБП [37, 38]. При неэффективности мероприятий по снижению веса могут быть рекомендованы альтернативные бариатрические методы, которые главным образом используются у лиц с морбидным ожирением.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Для снижения выраженности повреждения печени (окислительного стресса, воспаления, фиброза) применяются гепатопротекторные средства различных фармакологических групп, способные воздействовать на механизмы патогенеза НАЖБП – урсодезоксихолевая кислота, адеметионин, глицирризиновая кислота, препараты, содержащие силибинин и эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) [8, 13, 35, 38].

Гепатопротективный эффект ЭФЛ хорошо известен, и в настоящее время их применение не утратило своего значения и эти препараты продолжают быть востребованными в лечении НАЖБП [40–42]. ЭФЛ рекомендуются для лечения пациентов с признаками стеатоза печени вне зависимости от стадии заболевания (НАЖБП / НАСГ); эффективность и безопасность этих средств показана в

рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и исследованиях реальной клинической практики [8, 42–45].

ЭФЛ являются незаменимыми амфифильными молекулами, которые формируют двойной липидный слой клеточных мембран [46, 47]. Эффективность ЭФЛ реализуется за счет способности основного действующего вещества – фосфатидилхолина (3-sn-фосфатидилхолина, ФХ) – включаться в поврежденные участки мембран гепатоцитов. ФХ является основным структурным функциональным компонентом биологических мембран, которые на 65% состоят из фосфолипидов, и обеспечивает их высокую активность. Молекулы ФХ содержат незаменимые, преимущественно полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), не синтезируемые организмом, а поступающие с пищей [47]. При НАЖБП триглицериды накапливаются в виде жировых капель в гепатоцитах, при этом клеточные мембраны подвергаются свободно-радикальному окислению, что приводит к воспалению. Низкие уровни ФХ могут стимулировать липогенез *de novo* путем активации белка 1, связывающего регуляторные элементы стеролов. Соотношение ФХ и фосфатидилэтаноламина в клетках является одним из факторов, способствующих развитию НАЖБП [48]. Пациенты с НАЖБП / НАСГ имеют более низкое соотношение ФХ / фосфатидилэтаноламина по сравнению с лицами без патологии печени [49, 50].

Существенным для практики эффектом применения ЭФЛ является улучшение функционирования и увеличение пластичности клеточных мембран гепатоцитов, поскольку ЭФЛ способны конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот. Кроме того, ЭФЛ не только стабилизируют мембраны, но и обладают антиоксидантным, цитопротективным и противовоспалительным действием [40–43].

ЭФЛ, применяемые в медицинской практике, по своему строению близки эндогенным фосфолипидам, однако превосходят их по действию, благодаря высокому содержанию полиненасыщенных жирных кислот ($>70\%$), включая восстановление структуры мембран гепатоцитов, сохранение клеточной структуры печени, ферментной активности гепатоцитов, подавление ПОЛ, торможение аккумуляции коллагена 1-го типа, увеличение активности коллагеназы, подавление трансформации звездчатых клеток печени в продуцирующие коллаген миофибробласты, улучшение метаболизма липидов печени [40, 42, 49]. Ввиду мембранопротективного, антиоксидантного и антифиброзного действия назначение ЭФЛ при НАЖБП / НАСГ патогенетически оправдано [41–43, 48].

В крупном наблюдательном исследовании MANPOWER по оценке клинической эффективности ЭФЛ (Эссенциале Форте Н) в лечении пациентов с НАЖБП и сопутствующими кардиометаболическими заболеваниями приняли участие 2843 взрослых пациента. Пациенты имели как минимум 1 из 4 сопутствующих заболеваний / состояний НАЖБП: избыточный вес / ожирение (80,8%), дислипидемию (74,6%), артериальную гипертензию (57,8%) и СД2 (16,8%). В течение 6 мес. пациенты получали ЭФЛ в качестве дополнительного компонента терапии. Согласно результатам этого исследования был

продемонстрирован регресс стеатоза: улучшение УЗ-картины через 3 и 6 мес. у 69 и 81,4% пациентов ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2), а также значимое снижение АЛТ, АСТ, ГГТ ($p < 0,05$) (рис. 3). Важно подчеркнуть, что эффективность проводимой терапии не зависела от количества сопутствующих кардиометаболических патологий, таких как СД2, избыточная масса тела / ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия. Проведенное исследование подтвердило как клиническую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности [16].

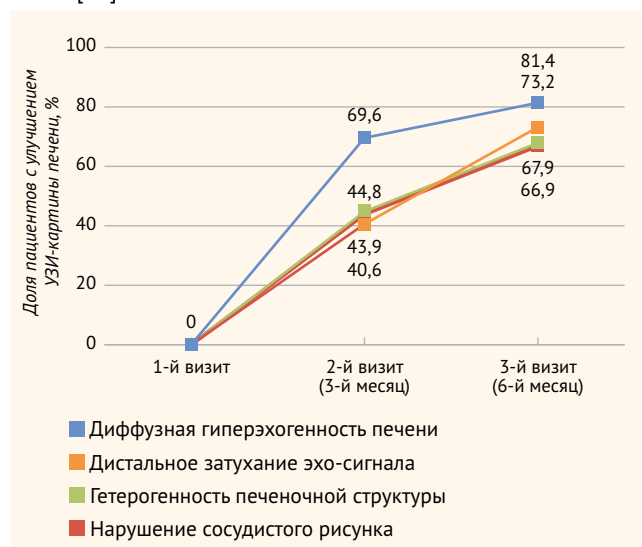
Результаты другого российского наблюдательно-го широкомасштабного исследования амбулаторно-поликлинической практики назначения ЭФЛ (Эссенциале форте Н) LIDER продемонстрировало высокую эффективность терапии и безопасность препарата в повседневных условиях при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) с длительностью приема до 12 нед. [51].

У 80% больных НАЖБП выявляется атерогенная дислипидемия, следовательно, целесообразно применение статинов. По данным исследования MANPOWER, в комбинации со статинами ЭФЛ могут иметь дополнительное благоприятное воздействие на липидный профиль у такой категории пациентов [16]. При повышении уровня трансаминаз на фоне приема статинов, гепатотоксический эффект может быть нивелирован за счет дополнительного назначения препаратов ЭФЛ.

Опубликован анализ K.J. Gundermann et al., основанный на 25 клинических исследованиях продолжительностью от 4 до 24 мес., выполненный с целью оценки эффективности ЭФЛ у пациентов с НАЖБП. Показано значимое снижение АЛТ, АСТ, ГГТ, улучшение показателей липидного спектра крови при применении ЭФЛ, которое приводило к улучшению морфофункционального состояния печени и регрессу стеатоза у больных НАЖБП по данным УЗИ печени и гепатобиопсии [43]. Представлены данные в отношении замедления процесса фибрирования при длительном

● **Рисунок 2.** Результаты исследования MANPOWER: влияние ЭФЛ на стеатоз [16]

● **Figure 2.** MANPOWER study results: effects of EPL on steatosis [16]



применении ЭФЛ у больных НАЖБП [41]. Метаанализ A.I. Dajani et al. подтвердил положительное влияние на трансаминазы, липидный профиль и регресс стеатоза (по данным УЗИ) на фоне терапии ЭФЛ у больных с НАЖБП [42].

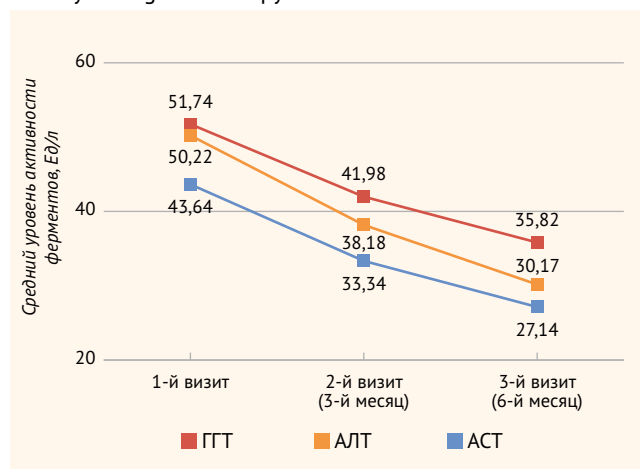
Эффективность терапевтических вмешательств напрямую связана с удовлетворенностью пациентов лечением, которая оказывает существенное влияние на течение и контроль заболевания, а также с уровнем приверженности. Пациенты с НАЖБП, получавшие дополнительную терапию ЭФЛ в реальной клинической практике в России в рамках исследований MANPOWER, LIDER 1, LIDER 2, показали высокую приверженность лечению и удовлетворенность лечением. Улучшение лабораторных и ультразвуковых показателей, а также динамики симптомов пациентов положительно коррелировало с соблюдением режима лечения и удовлетворенностью [44].

ЭФЛ включены в стандарты и клинические рекомендации по лечению НАЖБП и других болезней печени и могут быть рекомендованы пациентам с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой и метаболической патологией (ожирение, артериальная гипертензия, СД2, дислипидемия) [8, 35]. Для того чтобы достичь обсуждаемых гепатопротективных эффектов ЭФЛ в практике лечения НАЖБП, необходимо учесть, что в рамках клинических исследований длительность приема ЭФЛ (содержание не менее 70%) составила 3–6 мес. в дозе 1800 мг в день (600 мг 3 раза в день).

При наличии СД2 необходимо оптимизировать сахароснижающую терапию; наличие НАЖБП накладывает определенные ограничения на ее выбор. Преимущества имеют препараты, способствующие снижению массы тела, – агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (агонисты рецептора ГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) или обладающие нейтральным влиянием на массу тела (ингибиторы дипептидилпептидазы-4). Кроме того, результаты клинических исследований агонистов рецептора ГПП-1, иНГКТ-2 демонстрируют позитивное влияние на функцию печени у больных НАЖБП и СД2 [9, 11, 38, 52].

● **Рисунок 3.** Результаты исследования MANPOWER: динамика активности печеночных ферментов на фоне терапии ЭФЛ через 3 и 6 мес.

● **Figure 3.** MANPOWER study results: changes in liver enzyme activity during EPL therapy at 3 and 6 months.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП – широко распространенное хроническое заболевание печени, с которым приходится сталкиваться врачам различных специальностей. Наибольший эффект от лечения НАЖБП можно ожидать при раннем выявлении этой хронической патологии печени и назначении

комплексной терапии, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс, и ассоциированных метаболических заболеваний.



Поступила / Received 10.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.03.2024
Принята в печать / Accepted 26.03.2024

Список литературы / References

1. Teng MLT, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJH, Lim WH et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S32–S42. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0365>.
2. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201532>.
3. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201532>.
4. Селиверстов ПВ, Джадхав СН, Цурцумия ДБ, Ситкин СИ, Радченко ВГ. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности диагностики. *РМЖ*. 2019;5(3):36–40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Nealkogolynaya_ghirovaya_bolezny_pecheni_vozmoghnosti_diagnostiki/.
5. Seliverstov PV, Dzhadkhav SN, Tsurtsumia DB, Sitkin SI, Radchenko VG. Diagnostic capabilities in non-alcoholic fatty liver disease. *RMJ*. 2019;5(3):36–40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Nealkogolynaya_ghirovaya_bolezny_pecheni_vozmoghnosti_diagnostiki/.
6. Russo MF, Lembo E, Mari A, Angelini G, Verrastro O, Nanni G et al. Insulin Resistance Is Central to Long-Term Reversal of Histologic Nonalcoholic Steatohepatitis After Metabolic Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):750–761. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa892>.
7. Li Q, Dhyani M, Grajo RJ, Sirlin C, Samir AE. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2018;10(8):530–542. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i8.530>.
8. Janssen A, Grobbee DE, Dendale P. Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(10):1059–1063. <https://doi.org/10.1177/2047487319891783>.
9. Jeeyavudeen MS, Khan SKA, Fouda S, Pappachan JM. Management of metabolic-associated fatty liver disease: The diabetology perspective. *World J Gastroenterol*. 2023;29(1):126–143. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i1.126>.
10. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Бугаев АО и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>.
11. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Tikhonov IN, Shirokova YeN, Buyeverov AO et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian Gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>.
12. Wijarnpreecha K, Aby ES, Ahmed A, Kim D. Evaluation and management of extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(2):221–235. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0239>.
13. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
14. Zarghamravanbakhsh P, Frenkel M, Poretzky L. Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabol Open*. 2021;12:100149. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100149>.
15. Lu FB, Hu ED, Xu LM, Chen L, Wu J-L, Li H et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):491–502. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1460202>.
16. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):599–612. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00448-y>.
17. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00317-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00317-X).
18. Ивашкин ВТ, Жаркова МС, Корочанская НВ, Хлынов ИБ, Успенский ЮП. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>.
19. Ivashkin VT, Zharkova MS, Korochanskaya NV, Khlynov IB, Uspensky YuP. Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical Practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>.
20. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Vovk EI, Shirokova EN, Starostinn KM. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000341. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000341>.
21. Godoy-Matos AF, Júnior WSS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:60. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00570-y>.
22. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82–97. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014>.
23. Sung KC, Kim SH. Interrelationship between Fatty Liver and Insulin Resistance in the Development of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1093–1097. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2190>.
24. Leite NC, Salles GF, Araujo A, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29(1):113–119. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x>.
25. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):339–350. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1091978>.
26. Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(7):500–514. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.04.008>.
27. Fujii H, Kawada N, Japan Study Group Of Nafld J-N. The role of insulin resistance and diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3863. <https://doi.org/10.3390/ijms21113863>.
28. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4156. <https://doi.org/10.3390/ijms22084156>.
29. Мишина ЕЕ, Майоров АЮ, Богомолов ПО, Люсина ЕО, Бугаев АО. Ассоциация инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):412–423. <https://doi.org/10.14341/DM12234>.
30. Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, Liusina EO, Bueverov AO. Association of insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):412–423. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12234>.
31. Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(6):600–609. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003223>.
32. Саль ТС, Щербак ЕС, Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Бакулин ИГ, Демьянова ЕВ. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):120–131. <https://doi.org/10.17116/profmed20212404120>.
33. Sall TS, Shcherbakova ES, Sitkin SI, Vakhitov TYa, Bakulin IG, Demyanova EV. Molecular mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(4):120–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20212404120>.
34. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764–775. <https://doi.org/10.1002/hep.28356>.
35. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):913–924. <https://doi.org/10.1002/hep.23784>.
36. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Шестакова ЕА и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53–70. <https://doi.org/10.14341/omzet2018153-70>.

- Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Troshina EA, Mazurina NV, Shestakova EA et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>.
31. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48(3):792–798. <https://doi.org/10.1002/hep.22429>.
 32. Бувеевров АО, Рошина КМ, Богомолов ПО. Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(6):32–38. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-6-32-38>.
 - Buyeverov AO, Roshchina KM, Bogomolov PO. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a New Look at Aspects of Comorbidity. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(6):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-6-32-38>.
 33. Li G, Zhang X, Lin H, Liang LY, Wong GL-HV, Wong VW-S. Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(5):532–546. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002027>.
 34. Серкова МЮ, Скворцова ТЭ, Бакулин ИГ. Диагностические возможности метода эластографии и стеатометрии сдвиговой волны у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(12):49–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-49-52>.
 - Serkova MYu, Skvortsova TE, Bakulin IG. Diagnostic possibilities of the method of elastography and shear wave steatometry of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(12):49–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-49-52>.
 35. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
 - Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
 36. Rastogi A, Shasthry SM, Agarwal A, Bihari C, Jain P, Jindal A, Sarin S. Non-alcoholic fatty liver disease – Histological scoring systems: A large cohort single-center, evaluation study. *APMIS*. 2017;125(11):962–973. <https://doi.org/10.1111/apm.12742>.
 37. Finer N. Weight loss interventions and nonalcoholic fatty liver disease: Optimizing liver outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(Suppl 2):44–54. <https://doi.org/10.1111/dom.14569>.
 38. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28(5):528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
 39. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L et al. Weight loss through lifestyle modification significantly – cantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–378. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>.
 40. Стародубова АВ. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска неалкогольной жировой болезни печени. *Архив внутренней медицины*. 2014;5(19):10–20. Режим доступа: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/329>.
 - Starodubova AV. Overweight and obesity as risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2014;5(19):10–20. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/329>.
 41. Varganova DL, Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Gluud C. Essential phospholipids for people with non-alcoholic fatty liver disease (protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(4):CD013301. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013301>.
 42. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2020;8(21):5235–5249. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i21.5235>.
 43. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdziak M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:105–117. <https://doi.org/10.2147/CEG.S96362>.
 44. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Shirokova EN, Maev IV, Samsonov AA, Sas EI, Palgova LK, Starostin K. Correlation of Objective Endpoints and Subjective Patient Reported Outcomes in NAFLD Treatment with Essential Phospholipids: Real World Data Based on Pooled Analysis of Observational Studies. *Drugs Real World Outcomes*. 2021;8(3):369–382. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00250-x>.
 45. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov ChS, Shirokova E, Starostin KM. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. *BMI Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000307. <https://doi.org/10.1136/bmgast-2019-000307>.
 46. Маев ИВ, Дичева ДТ, Лебедева ЕГ, Зайцева ЕВ. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum*. 2011;(1):34–37.
 - Maev IV, Dicheva DT, Lebedeva EG, Zaytseva EV. The role of essential phospholipids in modern treatment regimens for non-alcoholic steatohepatitis. *Consilium Medicum*. 2011;(1):34–37. (In Russ.)
 47. Gundermann K-J, Kuenker A, Kuntz E, Drozdziak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):643–659. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70576-x](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70576-x).
 48. van der Veen JN, Kennelly JP, Wan S, Vance JE, Vance DE, Jacobs RL. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017;1859(9):1558–1572. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.04.006>.
 49. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007;46(4):1081–1090. <https://doi.org/10.1002/hep.21765>.
 50. Ильченко ЛЮ, Осканова РС, Федоров ИГ. Эссенциальные фосфолипиды: от фармакологических свойств к терапевтическому эффекту. *Терапия*. 2015;2:56–63. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31789>.
 - Ilchenko LY, Oskanova RS, Fedorov IG. Essential phospholipids: from the pharmacological properties to the therapeutic effect. *Therapy*. 2015;2:56–63. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31789>.
 51. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маев ИВ, Трухманов АС, Блинов ДВ, Пальгова ЛК и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–38. Режим доступа: https://old-gastro-j.ru/files/rasprostranennost_nealkogolnoy_zhirovoy_bolezni_pecheni_u_patsientov_ambulatorno_1458154245.pdf.
 - Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, Trukhmanov AS, Blinov DV, Palgova LK et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–38. (In Russ.) Available at: https://old-gastro-j.ru/files/rasprostranennost_nealkogolnoy_zhirovoy_bolezni_pecheni_u_patsientov_ambulatorno_1458154245.pdf.
 52. Miao L, Xu J, Targher G, Byrne CD, Zheng M-H. Old and new classes of glucose-lowering agents as treatments for non-alcoholic fatty liver disease: A narrative review. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(4):725–738. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0015>.

Информация об авторе:

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; lana@obsudim.ru

Information about the author:

Elena V. Biryukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgoroukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; lana@obsudim.ru

Фенотипы сердечной недостаточности и клинико-лабораторные особенности пациентов с СД 2-го типа в практике эндокринолога и кардиолога стационарного звена

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

М.Я. Измайлова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1385-0245>, maremizm@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. СД 2-го типа является общепризнанным фактором риска развития не только атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, микрососудистых осложнений, но и хронической сердечной недостаточности.

Цель. Оценить распространенность фенотипов ХСН и клинико-лабораторные особенности пациентов с СД 2-го типа, находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом и кардиологическом отделениях.

Материалы и методы. Всего в анализ было включено 107 пациентов с СД2 и ХСН. Всем пациентам проводилось обследование согласно стандартам и порядку оказания медицинской помощи.

Результаты. Средний возраст составил $69,7 \pm 9,12$ года, возраст дебюта СД 2-го типа равнялся $58,9 \pm 10$ годам, длительность СД – $6,5 [4; 17]$ года. При анализе основных метаболических параметров средний показатель HbA1c соответствовал $8,18 \pm 1,72\%$, ИМТ – $32 [29; 38]$ кг/м². У преобладающего количества больных с СД 2-го типа наблюдался фенотип ХСН с сохранной ФВ, доля которых составила 68,22%; 19,63% имели ХСН с умеренно сниженной ФВ и 12,15% – ФВ менее 40%.

Выводы. Популяция пациентов с СД 2-го типа и ХСН, независимо от профильности отделения, характеризовалась отсутствием целевой компенсации СД 2-го типа, ИР, ожирением и высокой распространенностью АГ и дислипидемии. В отделении эндокринологии достоверно чаще пациенты имели рестриктивный фенотип СН и характеризовались умеренным повышением NTproBNP со сниженной рСКФ, были женского пола, более возрастной категории, с более длительным СД и более высоким уровнем HbA1c. Все это диктует высокую необходимость интеграции ингибиторов НГЛТ 2-го типа в схемы ведения пациентов. В отделении кардиологии наблюдалась высокая частота дилатационного фенотипа ХСН с низкой ФВ и ИБС на фоне значительно повышенных значений NTproBNP, достоверно чаще у мужского пола, среднего возраста, с короткой продолжительностью СД. Таким пациентам, согласно стандартам медицинской помощи, требуется квадротерапия, одним из обязательных компонентов которой будут ингибиторы НГЛТ 2-го типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, фенотипы, гипергликемия, высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний

Для цитирования: Демидова ТЮ, Измайлова МЯ. Фенотипы сердечной недостаточности и клинико-лабораторные особенности пациентов с СД 2-го типа в практике эндокринолога и кардиолога стационарного звена. *Медицинский совет.* 2024;18(6):81–88. <https://doi.org/10.21518/ms2024-144>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Heart failure phenotypes and clinical and laboratory features of patients with type 2 diabetes in inpatient endocrinology and cardiology practice

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Maryam Ya. Izmaylova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1385-0245>, maremizm@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Type 2 diabetes is a generally recognized risk factor for the development of not only ASCVD, microvascular complications, but also CHF.

Aim. To evaluate the prevalence of CHF phenotypes and clinical and laboratory characteristics of patients with type 2 diabetes who are hospitalized in the endocrinology and cardiology departments.

Materials and methods. A total of 107 patients with T2DM was included in the analysis. All patients were examined in accordance with the standards and procedures for providing medical care, followed by evaluation of clinical, laboratory and instrumental indicators.

Results. The average age of these patients was 69.7 ± 9.12 years, the age of onset of type 2 diabetes was 58.9 ± 10 years, the duration of diabetes was $6.5 [4; 17]$ years. When analyzing the main metabolic parameters, the average HbA1c was

$8.18 \pm 1.72\%$, BMI 32 [29; 38] kg/m². The predominant number of patients with type 2 diabetes had a CHF phenotype with preserved ejection fraction, the proportion of which was 68.22%, 19.63% had HF with mildly reduced ejection fraction and 12.15% – heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Conclusions. The population of patients with type 2 diabetes and CHF, regardless of the specialty of the department, was characterized by a lack of targeted compensation for type 2 diabetes, IR, obesity and a high prevalence of hypertension and dyslipidemia. In the endocrinology department, patients significantly more often had a restrictive phenotype of HF and was characterized by a moderate increase in NTproBNP, with a reduced eGFR, were female, of an older age category, with longer duration of diabetes and higher HbA1c levels. All this dictates the high need for integrating SGLT2 inhibitors into patient management regimens. In the cardiology department, a high frequency of the dilated phenotype of CHF with low EF and ischemic heart disease was observed against the background of significantly increased NTproBNP values, significantly more often in males, middle age, with a short duration of diabetes. According to the standards of medical care, such patients require quadruple therapy, one of the mandatory components of which will be iSGLT 2 type.

Keywords: chronic heart failure, cardiovascular diseases, phenotypes, hyperglycemia, high risk of cardiovascular diseases

For citation: Demidova TYu, Izmaylova MYa. Heart failure phenotypes and clinical and laboratory features of patients with type 2 diabetes in inpatient endocrinology and cardiology practice. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6):81–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-144>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на колоссальные успехи в лечении как сахарного диабета (СД) 2-го типа, так и хронической сердечной недостаточности (ХСН) за последние десятилетия, эти две междисциплинарные проблемы остаются одними из самых изучаемых патологий, которые ассоциированы с тяжелыми последствиями и высокой летальностью [1–3].

В настоящее время выделяют 2 основных фенотипа ХСН: с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 50\%$), или рестриктивный тип и с низкой ФВ (умеренно сниженная ФВ (ХСНунФВ: ФВ ЛЖ 41–49%), со сниженной ФВ (ХСНнФВ: ФВ ЛЖ $< 40\%$), либо дилатационный фенотип [4–6]. Выделение этих фенотипов было продиктовано тем, что результаты крупных рандомизированных исследований препаратов лечения СН продемонстрировали, что ХСНсФВ и ХСНнФВ имеют различные патофизиологические пути развития и ответ на терапию [7–9]. Считается, что ХСН со сниженной ФВ развивается в результате снижения части кардиомиоцитов (чаще при инфаркте миокарда) с последующей компенсаторной активацией нейрогуморальных систем [10, 11]. Напротив, в основе ХСНсФВ лежит низкоинтенсивный провоспалительный процесс, присущий таким коморбидным заболеваниям, как СД, ожирение, ГБ с гипертрофией ЛЖ и др., который приводит к отложению коллагена в межклеточном пространстве миокарда, камерной жесткости и развитию диастолической дисфункции сердечной мышцы [12, 13].

Установлено, что СД 2-го типа является независимым ФР развития ХСН, повышая вероятность ее развития, по некоторым данным, на 40% [14–16]. Кроме того, на сегодняшний день, согласно эпидемиологическим данным, отмечается тенденция к снижению классических осложнений СД атеросклеротического генеза (ИБС, инфаркта миокарда и заболеваний артерий НК) на фоне стабильного роста частоты СН [17–19]. По данным одного из крупных исследований последних лет, которое включало более 1 млн участников, из которых 66% имели СД 2-го типа, ХСН являлась

первым и самым частым проявлением ССЗ у пациентов с СД 2-го типа, которая встречалась в 24% случаев. Более того, наличие СН увеличивало риск смерти от кардиоваскулярной патологии и смерти от всех причин в 2 раза (отношение рисков (ОР) 2,02; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 1,75–2,33) [20]. С другой стороны, общая встречаемость СД 2-го типа у пациентов с ХСН выше, чем в общей популяции. По данным T.E. Owan et al., распространенность СД 2-го типа у пациентов с ХСН достигала 25%, в то время как в общей популяции составила всего 9% [21].

Таким образом, СД 2-го типа и ХСН характеризуются взаимно отрицательно потенцирующим течением, значительным ухудшением качества жизни пациентов, демонстрируют высокую заболеваемость и повышают риск развития неблагоприятных исходов.

Цель – оценить распространенность фенотипов ХСН и клинико-лабораторные особенности пациентов с СД 2-го типа, находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом и кардиологическом отделениях многопрофильного стационара ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью выявления распространенности ХСН, определения ее фенотипа и клинико-лабораторных особенностей у пациентов с СД 2-го типа в ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗ г. Москвы в отделениях эндокринологии и кардиологии, в течение 3 мес. было проведено одномоментное сравнительное наблюдательное исследование. За произвольно выбранный период наблюдения в оба отделения ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова было госпитализировано 479 человек с СД 2-го типа, которым проводился активный диагностический поиск с выполнением комплекса лабораторно-инструментального обследования, предусмотренного стандартом оказания медицинской помощи Минздрава России.

Критериями отбора в исследование были: возраст старше 50 лет, наличие диагноза СД 2-го типа и параметров, позволяющих заподозрить у пациента ХСН, в частности

характерных жалоб (одышка, повышенная утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам) и/или физикальных признаков ХСН (хрипы в легких, набухание вен шеи), изменения на ЭКГ. Диагноз «ХСН» считался подтвержденным при наличии следующих критериев: характерных жалоб и физикальных признаков, а также при повышении уровней NTproBNP, подтверждении систолической и диастолической дисфункции ЛЖ по данным экспертной доплер-эхографии (рис. 1).

Всем пациентам с СД 2-го типа проводился анализ параметров углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы крови натощак (ГН) и постприандиальной гликемии (ППГ). Параметры липидного метаболизма оценивались по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) оценивался параметр TYG (триглицерид-глюкозный индекс, (triglyceride glucose index), пороговым значением которого считался уровень $> 4,49$ [22]. Помимо сбора жалоб, анамнеза, проводился физикальный осмотр, оценка антропометрических данных пациентов (индекс массы тела, окружность талии), выполнялся расчет скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) по формуле CKD-EPI. Определялся показатель NTproBNP.

Проводились электрокардиографическое и эхокардиографическое исследование сердца. Эхо-КГ выполнялась в состоянии покоя с расчетом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с последующим учетом веса и индексацией этого показателя на площадь поверхности тела для определения индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ – у женщин. Определялась ранняя диастолическая скорость движения септальной и латеральной части митрального кольца (e'), поздней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца (a'), а также отношения пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца (E/e'), систолическое давление в легочной артерии, индекс объема ЛП, ОТС. Оценивалась вероятность наличия ХСН с сохранной фракцией выброса по шкале HFA-PEFF и H2FPEF. Диагноз «ХСН» определялся согласно клиническим рекомендациям.

Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводились в программах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с помощью Jamovi и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, SA). С использованием критерия Колмогорова – Смирнова, указанием медианы и межквартильного диапазона [25-й и 75-й перцентили] проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков. Сравнительный анализ проводился по критерию Манна – Уитни, для анализа качественных признаков применялась таблица сопряженности по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

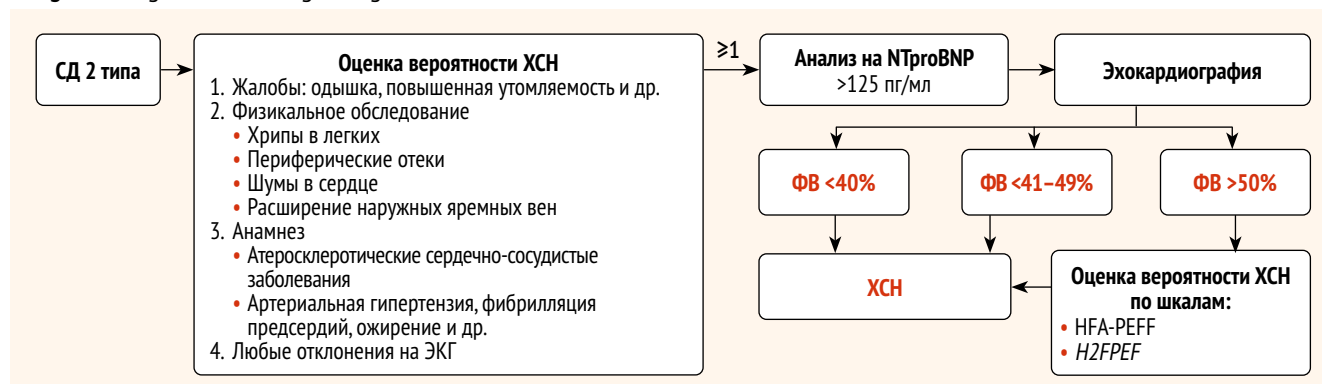
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди всех пациентов ($n = 479$), госпитализированных в течение 3 произвольно выбранных месяцев в отделения эндокринологии и кардиологии с диагнозом «СД 2-го типа», 293 пациента соответствовали критериям отбора и имели высокую вероятность ХСН. Пациенты были обследованы согласно предусмотренному стандарту, в результате которого у 107 (36,52%) человек был установлен/подтвержден диагноз «ХСН». Средний возраст этих пациентов составил $69,7 \pm 9,12$ года, возраст дебюта СД 2-го типа равнялся $58,9 \pm 10$ годам, средняя длительность СД – $6,5$ [4; 17] года. При анализе основных метаболических параметров было установлено, что независимо от причины госпитализации пациенты с ХСН характеризовались отсутствием целевой компенсации СД и высокими значениями уровней HbA1c – $8,18 \pm 1,72\%$. Кроме того, ИМТ в среднем по группе составила 32 [29; 38] кг/м^2 . Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При анализе основных метаболических параметров было установлено, что пациенты характеризовались нецелевыми показателями углеводного и липидного обменов и очень высоким риском развития СС-осложнений. Уровень HbA1c выше 7,0% регистрировался у 76,74% участников, средние показатели ГПН составили $7,43 \pm 1,37$ ммоль/л, ППГ – $11,4 \pm 2,79$ ммоль/л. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении параметров липидного спектра, средние показатели ХС ЛПН соответствовали $2,7$ [1,8; 3,7] ммоль/л, ХС ЛВП – $1,05$ [0,8; 1,2] ммоль/л, ТГ – $1,7$ [1,2; 2,3]

● **Рисунок 1.** Алгоритм диагностики хронической сердечной недостаточности

● **Figure 1.** Algorithm for diagnosing chronic heart failure



● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью
 ● **Table 1.** General characteristics of patients with type 2 diabetes and chronic heart failure

Признак	Название
Общее число (%)	107 человек
Мужчины (%)	46,73% (50 из 107)
Женщины (%)	53,27% (57 из 107)
Возраст (лет)	69,7 ± 9,12 (68–71,5)
Стаж (лет)	6,5 [4; 17]
Возраст дебюта (лет)	58,9 ± 10,0 [57–60,8]
ИМТ, кг/м ²	32 [29; 38]
HbA1c, %	8,18 ± 1,72 (7,84–8,53)

ммоль/л (табл. 2). Диабетическая дислипидемия регистрировалась в 81,31% случаев (табл. 2).

Анализируя коморбидную патологию у больных с СД 2-го типа и ХСН, следует подчеркнуть, что наравне с ожирением частым сопутствующим состоянием у пациентов с СД 2-го типа является АГ, которой страдали все пациенты (100%), средняя величина САД на гипотензивной терапии составила 130,4 ± 18,47 мм рт. ст., медиана ДАД была равна 74 [65; 80] мм рт. ст. Обращало на себя внимание, что атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) имели 65,42%, из которых на перенесенный острый инфаркт миокарда в анамнезе приходилось 43%, ОНМК – 14,95%, ЗАНК – 42% и на стенокардию – 23,36%. Нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной формы ФП регистрировалось у 38,46% пациентов, постоянной формы – у 7,69%.

Более того, среди пациентов с СД 2-го типа чрезвычайно часто диагностировалась хроническая болезнь почек (ХБП). Снижение расчетной СКФ менее 60 мл/мин/см² в течение более 3 мес. регистрировалось у 66,36% пациентов, при этом стадия С3а диагностировалась в 47,89% случаев, стадию С3б имели 42,25% больных и 5,64% страдали тяжелой почечной недостаточностью, у 4,22% отмечалась альбуминурическая форма с сохранной рСКФ. Среднее значение рСКФ составило 53,09 ± 17,61 мл/мин/1,73м².

Характеризуя более детально клинический портрет пациентов с СД 2-го типа и ХСН стационарного звена, следует подчеркнуть, что чаще всего ХСН сочеталась с ХБП (26,17%) или АССЗ (23,36%). Однако чрезвычайно часто – у 41,12% пациентов с СД 2-го типа ХСН развивалась одновременно с АССЗ и ХБП (рис. 2), что, несомненно, выглядит особенно угрожающе и требует комплексной медикаментозной терапии.

Как было сказано ранее, на сегодняшний день в зависимости от ФВ эксперты выделяют 2 наиболее частых фенотипа ХСН с сохранной ФВ и низкой ФВ, имеющих разный прогноз и предусматривающих различные терапевтические стратегии. Однако следует напомнить, что до сих пор активно обсуждается вопрос их этиологии

● **Таблица 2.** Характеристика метаболических параметров пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью
 ● **Table 2.** Characteristics of metabolic parameters in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure

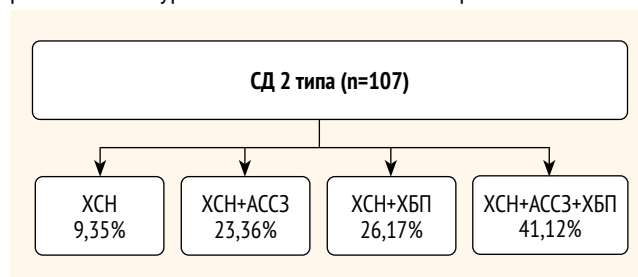
Параметр	Значение
ГПН, (ммоль/л)	7,43 ± 1,37 [7,17–7,69]
ППГ, (ммоль/л)	11,4 ± 2,79 [10,8; 11,9]
ХС ЛНП, (ммоль/л)	2,7 [1,8; 3,7]
ХС ЛВП, (ммоль/л)	1,05 [0,8; 1,2]
ТГ, (ммоль/л)	1,7 [1,2; 2,3]
TYG	4,95 ± 0,303 (4,89–5,01)

и патогенеза, а именно: являются ли эти фенотипы ХСН самостоятельными заболеваниями или, возможно, они представляют собой единую одномодалную патологию, которая имеет множество траекторий развития от СНсФВ до СНнФВ. В связи с этим включенные в анализ пациенты были разделены на группы и охарактеризованы в зависимости от величины ФВ и фенотипа ХСН.

При анализе пациентов, согласно величине ФВ и фенотипу ХСН, нами было установлено, что у преобладающего количества больных с СД 2-го типа наблюдался фенотип ХСН с сохранной ФВ, доля которых составила 68,22% (ФВ 58,4 ± 4,57%, NTproBNP 246 [178; 401] пг/мл), 19,63% имели ХСН с умеренной сниженной ФВ (ФВ 45,5 ± 2,57%, NTproBNP – 741 ± 341 пг/мл) и 12,15% (ФВ 32,4 ± 5,74%, NTproBNP – 1964 ± 678 пг/мл – ФВ менее 40%. При этом ХСНсФВ чаще встречалась у женщин более возрастной группы с длительным течением СД и нецелевыми показателями гликемии на фоне умеренного повышения NTproBNP. Вместе с тем ХСН с ФВ менее 49% преимущественно регистрировалась у мужчин среднего возраста с короткой продолжительностью СД, относительно невысокого уровня HbA1c и значительного повышения параметра NTproBNP (табл. 3, 4). Нами также было обнаружено, что

● **Рисунок 2.** Распространенность (%) хронической сердечной недостаточности, атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных для стационарного лечения

● **Figure 2.** Prevalence (%) of chronic heart failure, atherosclerotic cardiovascular diseases and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes admitted to inpatient care.



● **Таблица 3.** Общая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от фенотипа хронической сердечной недостаточности

● **Table 3.** General characteristics of patients with type 2 diabetes according to heart failure phenotypes

Признак	Рестриктивный фенотип (ХСНсФВ)	Дилатационный фенотип (ХСНун/нФВ)	p
Общее число, %	68,22% (n = 73)	31,78% (n = 34)	
Доля мужчин, %	34,25% (25 из 73)	70,59% (24 из 34)	0,001
Доля женщин, %	65,75% (48 из 73)	29,41% (10 из 34)	0,001
Возраст, лет	71,6 ± 8,6 (69,5–73,6)	65,9 ± 9,03 (68–71,5)	0,002
Стаж	10 [5; 20]	5 [3; 13]	0,028
Возраст дебюта, лет	59,4 ± 10,5 [57–61,9]	57,8 ± 9,19 [54,6–61]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	32 [30; 38]	32,8 ± 6,96 [30,4; 35,2]	>0,05
НbA1c, %	8,26 ± 1,76 (7,84–8,86)	7,5 [6,5–8,5]	>0,05

● **Таблица 4.** Характеристика пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от фенотипа хронической сердечной недостаточности

● **Table 4.** Characteristics of patients with type 2 diabetes according to heart failure phenotypes

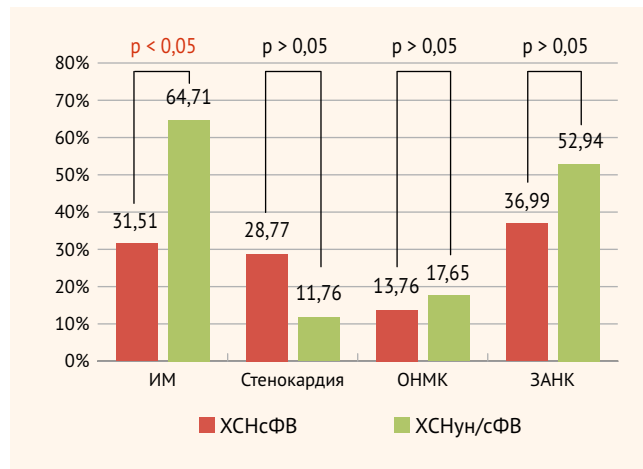
Признак	Рестриктивный фенотип (ХСНсФВ)	Дилатационный фенотип (ХСНун/нФВ)	p
ГПН, (ммоль/л)	7,43 ± 1,41 [7,07–7,74]	7,51 ± 1,30 [7,06–7,97]	>0,05
ППГ, (ммоль/л)	11,6 ± 2,73 [11; 12,3]	10,8 ± 2,83 [9,77–11,8]	>0,05
ХС ЛНП, (ммоль/л)	1,9 [1,8; 3,9]	2,7 ± 1,8 [2,3; 3,08]	>0,05
ХС ЛВП, (ммоль/л)	1,25 [0,9; 1,2]	1,07 [0,9; 1,2]	>0,05
ТГ (ммоль/л)	1,7 [1,2; 2,3]	1,6 [1; 2]	>0,05
TYG	4,89 ± 0,38 (4,66–5,08)	4,99 ± 0,29 (4,92–5,06)	>0,05
СКФ мл/мин/1,73 см ²	51,9 ± 16,8 [48–55,9]	59,7 ± 19,6 [52,9–66,6]	0,037
NTproBNP, пг/мл	246 [178; 401]	827 [347; 2776]	0,001

у пациентов с ХСНнФВ статически достоверно чаще регистрировался перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, но не нарушения мозгового кровообращения, стенокардия или заболевания артерий нижних конечностей (рис. 3).

В дополнение к вышеизложенному мы сочли интересным проанализировать клинический портрет пациентов с СД 2-го типа и ХСН в эндокринологическом и кардиологическом отделениях стационара. С этой целью все пациенты с СД 2-го типа и установленным диагнозом «ХСН» (n = 107) были распределены на группы в зависимости от профильности отделения, определяющего причину госпитализации. Так, в 1-ю группу вошли 57 (53,27%) больных, которые находились в отделении эндокринологии, а во 2-ю – 50 пациентов (46,73%), находившиеся в отделении кардиологии.

● **Рисунок 3.** Распространенность атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью

● **Figure 3.** Prevalence of atherosclerotic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure



Исходно среди госпитализированных в отделение эндокринологии пациентов за 3 выбранных месяца критериям диагностического поиска соответствовали 168 человек, из которых после комплексного лабораторно-инструментального обследования ХСН была выявлена/подтверждена у 57 человек (63,1% женщин, 36,8% – мужчин) с СД 2-го типа. Впервые диагноз «ХСН» был установлен в 29,82% случаев. У пациентов превалировал рестриктивный фенотип ХСН (ХСНсФВ – 75,44%; ХСНун/нФВ – 22,81%), на фоне умеренно повышенного уровня NTproBNP медиана была равна 177 [69,6; 280] пг/мл. Средний возраст пациентов составил 70 ± 9,36 года, медиана длительности СД равнялась 10 [5; 20] годам, возраст манифестации СД составил 57,8 ± 10,8 года (табл. 5).

При оценке основных метаболических факторов следует подчеркнуть отсутствие целевой компенсации СД, уровень НbA1c в среднем по группе составил 8,7 ± 1,74%, при этом у 87,7% участников уровень НbA1c был выше 7% (табл. 5). Ожирение регистрировалась у 70% участников, медиана ИМТ соответствовала 32 [29,5–39] кг/м². При оценке параметров липидного обмена отмечались высокие уровни ХС ЛНП 2,95 [1,75; 4,0] ммоль/л, ТГ – 2 [1; 2,5] ммоль/л на фоне пограничных показателей ХС ЛВП 1,0 [0,85; 1,35] ммоль/л. Индекс TYG был равен 4,89 ± 0,38 (4,66–5,08) ммоль/л. Дислипидемия выявлялась в 86,25% случаев. Лабораторные показатели и характеристика пациентов представлены в табл. 6.

Самым частым сопутствующим заболеванием у пациентов, госпитализированных в отделение эндокринологии, была АГ, которая встречалась у 100%, но средние значения САД и ДАД на гипотензивной терапии были равны 128 ± 14,5 и 70,58 ± 9,82 мм рт. ст. соответственно, средняя ЧСС соответствовала 73,4 ± 11,8 уд/мин. АССЗ регистрировались у 57,8% пациентов, из которых на ЗАНК приходилось 45,61%, ИМ – 33,3%, ОНМК – 12,2% и стенокардию – 10,53%. Также пациенты характеризовались высокой частой ХБП, снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 см² и/или А/кр 30 мг/сут на протяжении

● **Таблица 5.** Сравнительная характеристика пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью, госпитализированных в отделения эндокринологии (1-я группа) и кардиологии (2-я группа)

● **Table 5.** Comparative characteristics of patients with type 2 diabetes and chronic heart failure admitted to the Department of Endocrinology (Group 1) and Department of Cardiology (Group 2)

Признак	1-я группа	2-я группа	p
Клинико-лабораторная характеристика			
Общее число, %	53,27% (57)	46,73% (50)	
Доля мужчин, %	36,8% (21 из 57)	56% (28 из 50)	0,001
Доля женщин, %	63,1% (36 из 57)	44% (22 из 50)	0,001
Возраст, лет	70,06 ± 9,36 [68,2–73,1]	68,76 ± 8,92 [66,2–71,3]	0,360
Длительность СД	10 [5; 20]	5 [3; 14]	0,001
Возраст дебюта, лет	57,8 ± 10,8 [54,9–60,9]	60,2 ± 9,1 [57,6–62,7]	0,069

не менее 3 мес. выявлялось у 75,4% пациентов. На долю С3а приходится 35%, С3б – 35%, при этом альбинурическая форма с сохранной рСКФ встречалась у 5,26% больных, 49,25% – альбинурическая и 45,59% – нормоальбинурическая форма со снижением рСКФ. В среднем по группе рСКФ составила 53,2 ± 9,82 мл/мин/1,73см².

Общее число пациентов с СД 2-го типа и ХСН, госпитализированных в отделение кардиологии, составило 50 человек, из которых 28 мужчин (56%) и 22 женщины (44%). Средний возраст пациентов составил 68,7 ± 8,92 года, стаж СД 2-го типа – 5 [3; 14] лет, возраст манифестации СД соответствовал 60,2 ± 9,1 годам (табл. 5). Большинство также имело ожирение, медиана ИМТ была равна 32 [29,5; 38] кг/м², присутствовала распространенная АГ. Однако средние значения САД и ДАД на гипотензивной терапии были равны 133 ± 21,2 [126,5–139,4] мм рт.ст. и 78,91 ± 10,8 [75,6–82,2] мм рт.ст. соответственно, ЧСС – 70 [73,5–90,5] уд/мин.

Так же, как и в отделении эндокринологии, у 60% больных 2-й группы преобладал рестриктивный фенотип ХСН с сохранной ФВ, однако у 40% пациентов диагностировался дилатационный фенотип СН с низкой ФВ и отмечалась высокая распространенность ИБС (перенесенный ИМ, стенокардия). Пациенты 2-й группы характеризовались достоверно более высоким уровнем NTproBNP – медиана NTproBNP соответствовала 394 [264; 900] пг/мл, что, несомненно, является отличительной особенностью этих пациентов (рис. 4).

Подобно больным, проходившим лечение в эндокринологическом отделении, пациенты 2-й группы не имели целевой компенсации СД 2-го типа, но уровень HbA1c в среднем по группе был статистически достоверно ниже – 7,4 ± 1,36%, однако у 56,1% его уровень был выше – 7,0%. Анализ параметров липидного метаболизма показал высокий уровень ХС ЛПНП, медиана составила 2,5 [2; 3,5] ммоль/л, в пределах нормальных значений уровень ХС ЛПВП – 1 [0,8; 1,25] ммоль/л, уровень ТГ – 1,6 [1,1; 2,2] ммоль/л, тем не менее дислипидемии регистрировались у 80% больных, а ожирение – у 68% участников. Индекс

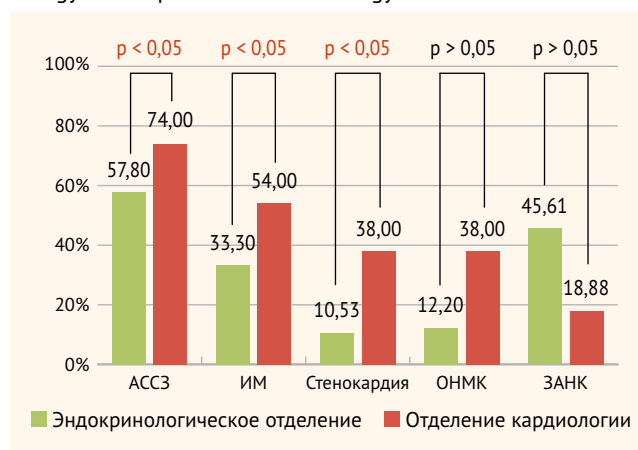
● **Таблица 6.** Характеристика метаболических параметров пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью, госпитализированных в отделения эндокринологии (1-я группа) и кардиологии (2-я группа)

● **Table 6.** Characteristics of metabolic parameters in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure admitted to the Department of Endocrinology (Group 1) and Department of Cardiology (Group 2)

Признак	1-я группа	2-я группа	p
ИМТ, кг/м ²	32 [29,5–39]	32 [29,5–38]	0,785
HbA1c, %	8,7 ± 1,74 [8,2–9,2]	7,4 ± 1,36 [6,97–7,83]	0,001
Доля лиц с HbA1c > 7,0%	87,7% (50 из 57)	56,1% (23 из 41)	0,001
ГПН, ммоль/л	7,6 ± 1,49 [7,2–8,1]	7,25 ± 1,20 [6,9–7,9]	0,374
ППГ, ммоль/л	12,3 ± 2,66 [11,6–13,2]	10,3 ± 2,59 [9,56–11,05]	0,001
ТГ, ммоль/л	2 [1,4–2,4]	1,6 [1,1–2,2]	0,02
ХС ЛНП, ммоль/л	2,95 [1,75–4,0]	2,5 [2–3,5]	0,263
ХС ЛВП, ммоль/л	1 [0,85–1,35]	1 [0,8–1,25]	0,592
TYG	5,01 ± 0,303 (4,93–5,03)	4,88 ± 0,291 (4,80–4,97)	0,030
Не-ЛПН, ммоль/л	3,5 [2; 4,5]	3,4 ± 1,65 [2,92–3,87]	>0,05

● **Рисунок 4.** Распространенность атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью, госпитализированных для стационарного лечения в отделения эндокринологии и кардиологии

● **Figure 4.** Prevalence of atherosclerotic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure admitted to inpatient care in the Department of Endocrinology and Department of Cardiology

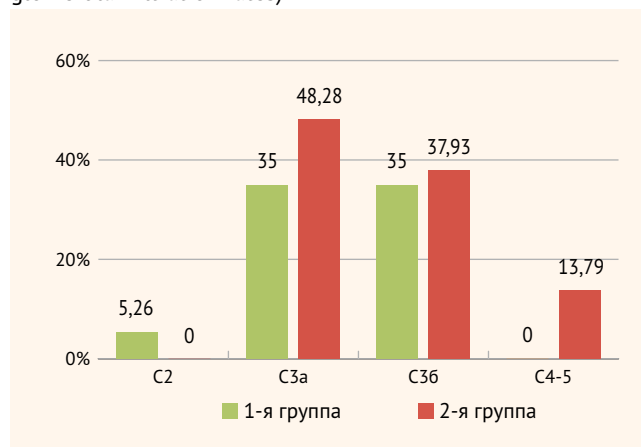


TYG был равен 4,88 ± 0,291 (4,80–4,97), что свидетельствует о выраженной инсулинорезистентности, но достоверно менее значимой, чем у пациентов 1-й группы (табл. 6).

Среди основных сопутствующих заболеваний вновь следует выделить артериальную гипертензию, которая выявлялась у всех пациентов, АССЗ регистрировались у 74% пациентов, среди которых перенесенный ИМ в анамнезе имели 54% больных, стенокардию – 38%,

● **Рисунок 5.** Распространенность (%) хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической сердечной недостаточностью по стадиям (в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации)

● **Figure 5.** CKD prevalence (%) in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure by stage (according to estimated glomerular filtration rates)



ЗАНК – 38% и 18% – ОНМК (рис. 4). ХБП с умеренным снижением фильтрационной функции почек выявлялась у 58%, показатель рСКФ в среднем по группе составил $56,3 \pm 19,2$ мл/мин/см²; C3a – (48,28%), C3b – (37,93%) и 13,79% – тяжелая почечная недостаточность (рис. 5).

Таким образом, резюмируя все вышесказанное, можно сделать вывод, что при общих схожих клинико-лабораторных характеристиках, пациенты с СД 2-го типа и ХСН, нуждающиеся в эндокринологической и кардиологической помощи, имели значимые отличия. Несмотря на то что они были сопоставимы по возрасту, наличию ИР, ожирения, высокой частоты дислипидемии и артериальной гипертензии, а также преобладанию рестриктивного фенотипа ХСН, пациенты в 1-й группе характеризовались достоверно более высокой распространенностью ХБП, более выраженной декомпенсацией СД и более высоким уровнем HbA1c, имели фенотип ХСНсФВ с умеренным повышением уровней NTproBNP. Они чаще были женского пола с более длительным стажем СД. Пациенты 2-й группы были преимущественно лицами мужского пола с короткой продолжительностью СД и высокой частотой встречаемости ИБС (ИМ и стенокардия) на фоне

относительно удовлетворительного контроля углеводного обмена и значительного повышенного параметра NTproBNP. В отделении кардиологии достаточно часто регистрировался дилатационный фенотип ХСН со сниженной или умеренно сниженной ФВ ($p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

Люди, страдающие СД2, имеют более высокую частоту ХСН и худшие исходы по сравнению с общей популяцией пациентов. Задача настоящей работы заключалась в оценке распространенности фенотипов ХСН и клинико-лабораторных параметров у пациентов с СД 2-го типа. Отмечалась высокая распространенность ХСН у больных с СД 2-го типа среди госпитализированных пациентов за 3 мес. в отделения эндокринологии и кардиологии, у четверти был подтвержден или установлен диагноз «ХСН» (22,02%), причем у 21,25% – впервые. Это говорит о необходимости более тщательного диагностического обследования пациентов с СД 2-го типа на предмет наличия СН. В целом популяция пациентов с СД 2-го типа и ХСН, получавших стационарное лечение независимо от профильности отделения, характеризовалась отсутствием целевой компенсации СД 2-го типа, относительно небольшой его продолжительностью, ИР, ожирением и высокой распространенностью АГ и дислипидемии. В отделении эндокринологии достоверно чаще пациенты имели рестриктивный фенотип ХСН с сохранной ФВ и характеризовались более высоким уровнем HbA1c и длительным стажем СД. Все это говорит о необходимости интеграции ингибиторов НГЛТ 2-го типа в схемы ведения этих пациентов [23, 24]. Характеризуя пациентов с СД 2-го типа, находившихся в кардиологическом отделении, мы установили высокую частоту дилатационного фенотипа ХСНсФВ, где ФВ была менее 49% на фоне значительно повышенных значений NTproBNP, высокой распространенности ИБС и короткой продолжительности СД. Таким пациентам, согласно стандартам медицинской помощи, требуется квадротерапия, одним из обязательных компонентов которой будут ингибиторы НГЛТ 2-го типа [25].

Поступила / Received 01.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2024
Принята в печать / Accepted 18.03.2024

Список литературы / References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4–131. <https://doi.org/10.1002/ehf.2333>.
- Behnouth AH, Khalaji A, Naderi N, Ashraf H, von Haehling S. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Fail.* 2023 Jun;10(3):1531–1544. <https://doi.org/10.1002/ehf.12425>. Epub 2022 Dec 2.
- Giugliano D, Bellastella G, Longo M, Scappaticcio L, Maiorino MI, Chiodini P, Esposito K. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: A meta-analysis with meta-regression. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1397–1405. <https://doi.org/10.1111/dom.14047>.
- Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718–1727. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352–380. <https://doi.org/10.1002/ehf.2115>.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853–872. <https://doi.org/10.1002/ehf.1170>.
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263–271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>.
- Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, den Ruijter HM, Reitsma HB, Hoes AW, Rutten FH. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with

- type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(6):477–493. <https://doi.org/10.1177/1479164118787415>.
9. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol*. 2017;6(1):8–16. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000116>.
 10. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*. 2020;141(12):1001–1026. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886>.
 11. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5):488–504. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>.
 12. Boulet J, Sridhar VS, Bouabdallaoui N, Tardif JC, White M. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflamm Res*. 2024;73(5):709–723. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01845-6>.
 13. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459–2502. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>.
 14. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3(2):136–145. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.004>.
 15. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2021;45(2):146–157. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0282>.
 16. Hoek AG, Dal Canto E, Wenker E, Bindraban N, Handoko ML, Elders PJM, Beulens JWJ. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise. *Diabetologia*. 2024;67(4):574–601. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06068-2>.
 17. Avery CL, Loefer LR, Baggett C, Chang PP, Kucharska-Newton AM, Matsushita K et al. The population burden of heart failure attributable to modifiable risk factors: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17):1640–1646. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.022>.
 18. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879–1884. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1879>.
 19. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0).
 20. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linsén GCM et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1607–1618. <https://doi.org/10.1111/dom.14074>.
 21. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–259. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052256>.
 22. Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res*. 2017;6:1337. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12170.3>.
 23. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294–e324. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000691>.
 24. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326–336. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783>.
 25. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1810–1834. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.049>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова
 Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова
 Написание текста – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова
 Сбор и обработка материала – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова.
 Обзор литературы – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова
 Редактирование – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova
 Study concept and design – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova
 Text development – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova
 Collection and processing of material – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova
 Literature review – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova
 Editing – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Измайлова Марьям Ярагиевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maremizm@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
Maryam Ya. Izmaylova, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; maremizm@gmail.com

Постковидный синдром у больных сахарным диабетом 2-го типа: определение, эпидемиология, патофизиология, биомаркеры и генетические ассоциации

С.А. Суханов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>, sukhanov.aleck@yandex.ru

Ю.А. Сорокина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

О.В. Занозина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>, zwx2@mail.ru

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

Резюме

В статье приводятся современные представления о постковидном синдроме, дается его определение, указываются его различные типы и классификации, эпидемиологические данные, в том числе среди больных сахарным диабетом 2-го типа. Группа пациентов с постковидным синдромом весьма неоднородна: синдром чаще встречается у пожилых, с коморбидной патологией, тяжелым течением. Рассмотрена патофизиология данного синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа, указаны факторы риска. Определены основные биомаркеры нарушений: моноциты и их коэффициенты, белки острой фазы, дислипидемия, некоторые биохимические показатели, включая разбор генетических ассоциаций с выраженностью постковидных нарушений (гена гамма-интерферона, гена метилентетрагидрофолатредуктазы, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента 2). Генотипирование отобранных 26 однонуклеотидных полиморфизмов генов, ответственных за проникновение вируса, иммунный ответ и воспаление, были значимо связаны не только с риском долгосрочных симптомов COVID-19, но и с кумулятивной частотой возникновения постковидного синдрома. Повышенный уровень интерлейкина 6, С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа может служить потенциальным диагностическим биомаркером при длительном течении COVID. Биомаркеры сосудистой трансформации крови имеют большой потенциал в диагностике, а модуляторы ангиогенеза могут иметь терапевтическую эффективность. Показано, что у подавляющего большинства пациентов, в частности страдающих сахарным диабетом 2-го типа, развивается постковидный синдром, а с учетом ранее существовавших заболеваний он не столь безобиден. Путем выделения общих биомаркеров и генетических ассоциаций возможно выявить общий молекулярный механизм постковидного синдрома и сахарного диабета. Новизна изучения ассоциаций болезней в контексте COVID-19 позволяет по-новому взглянуть на ведение быстроразвивающихся длительных синдромов COVID и пост-COVID, которые имеют серьезные глобальные последствия.

Ключевые слова: постковидный синдром, сахарный диабет 2-го типа, факторы риска, биомаркеры, однонуклеотидный полиморфизм генов, гипервоспаление, белки острой фазы

Для цитирования: Суханов СА, Сорокина ЮА, Занозина ОВ. Постковидный синдром у больных сахарным диабетом 2-го типа: определение, эпидемиология, патофизиология, биомаркеры и генетические ассоциации. *Медицинский совет.* 2024;18(6):89–97. <https://doi.org/10.21518/ms2024-092>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Post-COVID syndrome in patients with type 2 diabetes: definition, epidemiology, pathophysiology, biomarkers and genetic associations

Sergey A. Sukhanov¹, <https://orcid.org/0000-0002-7080-8713>, sukhanov.aleck@yandex.ru

Yulia A. Sorokina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

Olga V. Zanozina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1830-3600>, zwx2@mail.ru

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

Abstract

The article presents the modern ideas about post-COVID syndrome, indicates various types and classifications of post-COVID syndrome, provides epidemiological data, including the patients with type 2 diabetes, also the definition of post-COVID syndrome is given. The group of patients defined as patients with post-COVID syndrome is very heterogeneous. Post-COVID syndrome is more common in the elderly, with comorbid pathology, severe disease. The pathophysiology of this syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus is analyzed, and risk factors are indicated. The main biomarkers of disorders were

determined: monocytes and their coefficients, acute phase proteins, some biochemical indicators, including analysis of genetic associations with the severity of post-COVID disorders (interferon gamma gene, methylenetetrahydrofolate reductase gene, ACE2 inhibitor). Genotyping of a sample of 26 single nucleotide polymorphisms in genes implicated in viral entry, immune response, and inflammation were significantly associated not only with the risk of long-term COVID-19 symptoms, but also with the cumulative incidence of post-COVID syndrome. Elevated levels of interleukin 6, C-reactive protein and tumor necrosis factor alpha may serve as potential diagnostic biomarkers in long-term COVID biomarkers of blood vascular transformation have great potential for diagnosis, and angiogenesis modulators may have therapeutic efficacy. It has been shown that the vast majority of patients, in particular those suffering from type 2 diabetes, develop post-COVID-19 syndrome, and taking into account pre-existing diseases, post-COVID syndrome is not so harmless. By identifying common biomarkers and genetic associations, it is possible to identify the common molecular mechanism of post-COVID syndrome COVID-19 and diabetes mellitus. The novelty of disease association studies in the context of COVID-19 provides new insights into the management of rapidly evolving long-term COVID and post-COVID syndromes that have significant global implications.

Keywords: post-COVID syndrome, type 2 diabetes mellitus, risk factors, biomarkers, single nucleotide polymorphism of genes, hyperinflammation, acute phase proteins

For citation: Sukhanov SA, Sorokina YuA, Zanozina OV. Post-COVID syndrome in patients with type 2 diabetes: definition, epidemiology, pathophysiology, biomarkers and genetic associations. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-092>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 пандемией около 3 лет назад – 11 марта 2020 г., чуть позже был введен термин «долгий ковид» (long COVID-19). Впервые его использовала пациентка из Италии Элиза Перего, которая в мае 2020 г. в социальных сетях описывала стойкие симптомы COVID-19 даже после выздоровления [1]. Затем термин из социальных сетей перешел в клинические исследования данной проблемы.

Неточность использования терминов «лонг ковид» и «постковид» может ввести в заблуждение. Термин «лонг ковид» (long COVID) является разговорным, а в научной терминологии описан как синдром постострых последствий инфекции SARS-CoV-2 (Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 – PASC) или постковидный синдром (Post-COVID-Syndrome – PCS). В сентябре 2020 г. постковидный синдром был внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как U09.9 – состояние после COVID-19 (post COVID-19 condition) [2]. Существует несколько определений постковидного синдрома (*таблица*) [3, 4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Хотя количество выздоровевших от COVID-19 людей известно, число людей, живущих с длительным COVID, неизвестно. Через 12 нед. после выздоровления симптомы встречались у 2,3% пациентов с легким течением заболевания и включали общую слабость, головную боль, одышку, аносмию [5]. При наблюдении за 100 пациентами с легким течением COVID-19 в течение 6 мес. (75% пациентов не были госпитализированы) было отмечено, что 2 из 3 не смогли вернуться к прежней жизнедеятельности, при этом в 80% преобладала слабость и в 59% – неврологическая симптоматика [6]. По данным других исследователей, при легком течении заболевания симптомы постковиды встречались у 10–35% пациентов, а при тяжелом течении – в 85% случаев [7]. За достаточно короткий срок

стало понятно, что группа пациентов, определяемых как пациенты с постковидным синдромом, весьма неоднородна: синдром чаще встречается у пожилых, с коморбидной патологией, тяжелым течением заболевания [8]. В некоторых исследованиях сообщалось, что распространенность колебалась от 5,2 до 71,8% [9, 10], при этом у негоспитализированных пациентов – от 5,2 до 36%, у госпитализированных – от 39 до 71,8% [11–13].

Управление национальной статистики Великобритании сообщало, что около 20% (каждый пятый человек) имеют стойкие симптомы после 5 нед., в то время как только 10% (каждый десятый) имеют симптомы длительного COVID в течение 12 нед. [14]. Исследования, оценивающие длительность COVID от 3 до 6 мес., сообщали, что распространенность гетерогенно колебалась от 2,3 до 68% [15, 16]. У негоспитализированных пациентов распространенность была ниже и составляла от 2,3 до 21,4% [17]. Стойкие симптомы сохранялись у 51% пациентов, выписанных из стационара [18]. Новый метаанализ показал, среди 47 910 пациентов из разных стран, инфицированных COVID, у 80% развился один симптом или несколько [1]. Следует отметить, что число симптомов растет: если на 2021 г. их насчитывалось около 50 [19], то сейчас их более 200 [20].

О.Т. Ким и др., проведя анализ тематической направленности и качества публикаций на русском языке, посвященных постковидному синдрому, в период с февраля 2021 г. по февраль 2022 г., отмечают, что наиболее востребованными специализациями являются кардиология, неврология и реабилитация. Данных по сахарному диабету (СД) очень немного [2]. По данным международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)», в структуре впервые диагностированных заболеваний в постковидном периоде СД занимает 25,2%, через 6 мес. – 10,4% [21]. Причины возникновения постковидного синдрома для данной категории пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 следующие:

- **Таблица.** Определения долгого COVID
- **Table.** Definitions of Long COVID

Источник	Термин	Определение
Всемирная организация здравоохранения ¹	Пост-COVID-состояние или длительный COVID	Продолжение или развитие новых симптомов через 3 мес. после выздоровления. Инфекция SARS-CoV-2 длится не менее 2 мес. без каких-либо объяснений
Национальный институт здравоохранения Великобритании (NICE) ²	Длинный COVID, продолжающийся симптоматический COVID-19, пост-COVID	Длинный COVID: признаки и симптомы, которые продолжаются или развиваются после острого COVID-19. Включает текущий симптоматический COVID-19 и пост-COVID. Текущий симптоматический COVID-19: признаки и симптомы COVID-19, длящиеся от 4 до 12 нед. Пост-COVID: признаки и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19, продолжаются более 12 нед. и являются необъясненным альтернативным диагнозом. Этот диагноз может быть рассмотрен до 12 нед., в то время как возможность альтернативного основного заболевания также оценивается
Центры по контролю заболеваний и профилактике ³	Длительное состояние COVID или пост-COVID	Признаки, симптомы и состояния, которые продолжаются или развиваются в течение как минимум 4 нед. после первоначального заражения COVID-19
Институт Роберта Коха ⁴	Длинный COVID, состояние пост-COVID или пост-COVID-синдром	Долгосрочные нарушения здоровья после заражения SARS-CoV-2, которые присутствуют после острой фазы. Фаза болезни продолжительностью 4 нед. Состояние после COVID / пост-COVID-синдром: наличие симптомов по крайней мере в течение 12 нед. после острой инфекции или симптомы, которые появляются снова после этого периода и не могут быть объяснены иначе
Правительство Канады ⁵	Пост-COVID-состояние или длительный COVID	Симптомы COVID-19 сохраняются в течение более 12 нед. после заражения
Межвузовская сеть руководящих принципов (SIGN) [4]	Пост-COVID-19-синдром	Признаки и симптомы продолжаются более 12 нед. после заражения

¹ Post COVID-19 condition (Long COVID). Available at: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>.

² COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: NICE; 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>.

³ Long COVID or Post-COVID Conditions. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.

⁴ RKI Information Portal on long COVID. Available at: https://www.rki.de/EN/Content/infections/epidemiology/inf_dis_Germany/COVID-19/Long-COVID/content-total.html.

⁵ Post COVID-19 condition (Long COVID). Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/symptoms/post-covid-19-condition.html>.

ухудшению контроля уже имеющегося СД, прогрессирование предиабета (переход в диабет), увеличение числа новых случаев СД и рост удельного веса глюкокортикоид-индуцированного диабета [22].

При анализе регистра International HOPE-II COVID-19 сравнивались данные долгосрочного наблюдения за сердечно-сосудистыми, нервно-психическими, респираторными, желудочно-кишечными и другими симптомами у 8719 пациентов с СД и без него. Было показано, что летальность была выше у больных СД 2-го типа по сравнению с лицами без него. Показатели повторной госпитализации и повторного заражения COVID-19 были сопоставимы в обеих группах [23]. Исследования показали, что СД является потенциальным фактором риска длительного течения COVID-19 (отношение шансов – 2,48) наряду с заболеваниями легких, ожирением, трансплантацией органов, женским полом [24, 25]. Не исключается, что длительный COVID, в том числе у пациентов с СД, может быть продлен на несколько месяцев, даже лет [26]. Однако эти цифры сами по себе могут не отражать истинное влияние постковидного синдрома на здравоохранение и общество, так как данный диагноз не учитывается [27]. Это приводит к значительно более высокой общей истинной распространенности постковид-ассоциированного заболевания, учитывая мультифокальность поражений [28]. Более того, постковидный синдром рассматривается как спектр преимущественно доброкачественных заболеваний, оказывающих принципиальное влияние на качество жизни, а не является причиной избыточной смертности, связанной с COVID-19. Между тем за период с 1 января 2020 г. по 30 июня 2022 г. в США было зарегистрировано

3544 свидетельства о смерти, основной или способствующей причиной которой являлся постковидный синдром, что составляет 0,3% смертей, связанных с COVID [29]. Тем не менее, исходя из имеющихся данных, не существует однозначных доказательств того, что постковидный синдром напрямую приводит к смертности, и его влияние на повышенную смертность, связанную с COVID, остается гипотетическим.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Предложено выделять 5 различных типов пролонгированного COVID-19-синдрома [30]:

1) симптомы с различной продолжительностью выздоровления и реабилитации, которые напрямую коррелируют с тяжестью инфекции, повреждением органов-мишеней и ранее существовавшими заболеваниями на момент первоначальной инфекции;

2) симптомы сохраняются в течение 6 нед. с момента первичного заражения;

3) период покоя или почти полного выздоровления после первоначальной инфекции, за которым следует возвращение симптомов, которые сохраняются в течение 3 мес. и более (тип 3А) или 6 мес. и более (тип 3В);

4) первоначально протекает бессимптомно в момент положительного результата теста на SARS-CoV-2, но через 1–3 мес. (тип 4А) или 3 мес. и более (тип 4В) развиваются симптомы, которые сохраняются в течение разной продолжительности времени;

5) первоначально протекает бессимптомно или с минимальной симптоматикой на момент положительного

теста на SARS-CoV-2 и внезапной смертью в течение следующих 12 мес. [31].

Существует следующая классификация постковидного синдрома [30]:

1. Симптомы, связанные с органной дисфункцией:

1.1. Непосредственно различные последствия COVID-19:

■ **впервые выявленный СД;**

■ почечная дисфункция;

■ фиброз легких;

■ дисфункция сердца;

■ печеночная дисфункция;

■ неврологические дисфункции;

■ саркопения;

1.2. Симптомы, связанные с коморбидностью пациента, существующей до заболевания COVID-19:

■ те же, что до заболевания;

■ **ухудшение течения коморбидной патологии;**

1.3. Острые состояния, возникшие у коморбидных больных или вследствие COVID-19:

■ **диабетический кетоацидоз;**

■ острый инфаркт миокарда;

■ инсульт;

■ тромбоз и эмболия в различных органах;

2. Симптомы, связанные с госпитализацией:

■ пролонгированная госпитализация, реанимация;

■ **инфекции, микозы;**

■ депрессия, посттравматический стресс;

■ нутриентная недостаточность;

■ эффекты препаратов;

3. Симптомы, которые нельзя объяснить какой-то известной причиной:

■ усталость;

■ мозговой туман, провалы в памяти;

■ миалгии и артралгии;

■ головные боли;

■ диарея.

Учитывая гетерогенность COVID-19 с точки зрения клинических и рентгенологических проявлений, необходимо иметь простой инструмент для мониторинга течения симптомов и их влияния на функциональное состояние пациентов, т. е. шкалу, которая может измерять последствия болезни за пределами бинарных исходов, таких как смертность. Оптимальным инструментом для этой цели является порядковая шкала, оценивающая весь спектр функциональных ограничений, позволяющая отразить неоднородность результатов после COVID-19. Была предложена шкала функционального статуса после COVID-19 (Post COVID-19 Functional Status Scale – PCFS), при помощи которой можно оценивать состояние пациента через 4 и 8 нед. после выписки, а также через 6 мес. для оценки функциональных последствий [32].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Выявлено 3 ключевых механизма развития постковидного синдрома у больных СД: повышенное провоспалительное состояние, особенности ангиотензин-

превращающего рецептора фермента 2 (АПФ2) и дисфункция бета-клеток поджелудочной железы [33]. По данным международного исследования воспаления при COVID-19 (ISIC, многоцентровое наблюдательное исследование 2044 пациентов с СД), связь между СД и исходами COVID-19 во многом опосредована состоянием гипервоспаления [34]. Рецепторы АПФ2 обнаружены в бета-клетках поджелудочной железы человека [33], что предполагает возможность SARS-CoV-2 изменять функцию бета-клеток поджелудочной железы, влияя на секрецию инсулина [35]. Вирус SARS-CoV-2 тропен к эндокринным клеткам поджелудочной железы, так как уровни матричной РНК АПФ2, который является рецептором SARS-CoV-2, оказались высокими как в экзокринной, так и в эндокринной части поджелудочной железы. В клетках поджелудочной железы у пациентов, умерших от SARS-CoV-2, присутствовали антигены SARS-CoV-2 [36]. Отмечено влияние SARS-CoV-2 на функцию бета-клеток как прямым действием, так и опосредованным за счет провоспалительных цитокинов [37].

Было показано, что впервые диагностированный СД и диабетический кетоацидоз наблюдались у пациентов без предыдущего диагноза через несколько недель или месяцев после перенесенного COVID [38–40]. Например, из 95 пациентов, посещавших клинику после лечения COVID-19 и находившихся под наблюдением в течение 16 нед. после появления симптомов COVID-19, у 49 (51,57%) развился пост-COVID-19-синдром, у 25 появились новые симптомы, такие как СД, гипертония и идиопатическая тахикардия [41]. Уже существующий диабет может декомпенсироваться в острой фазе COVID-19 [42]. Некоторые исследования показали ACE2 и экспрессию трансмембранной сериновой протеазы (TMPRSS2) в бета-клетки, что заставляет предположить прямое вирусное повреждение как причину дефицита инсулина [43], а также периферическую инсулинорезистентность [44].

Патофизиологически пост-COVID-19-синдром представляет собой не единую клиническую единицу, а множество биологических факторов: повреждение органов, нарушение регуляции воспалительных и иммунных реакций, а также нераспознанный микрососудистый тромбоз и эндотелиит [45], стойкие тканевые резервуары SARS-CoV-2, реактивацию других вирусов, дисфункцию ствола мозга и (или) блуждающего нерва и активацию аутоиммунитета из-за молекулярной мимикрии между белками патогена и хозяина [46], бактериальные или грибковые инфекции [47], последствия длительной госпитализации и критического заболевания, синдром после интенсивной терапии, терапию глюкокортикоидами [48]. Легочный фиброз, который может проявляться стойкой одышкой, требующей дополнительного введения кислорода в период после COVID-19, чаще встречается у людей с плохо контролируемым диабетом [49]. Часто встречается мышечная слабость и усталость у больных СД, чему способствуют нейропатия, миопатия, саркопения [50]. Усталость, мозговой туман и проблемы с памятью могут быть следствием тяжелого повреждения капилляров, что особенно тревожно у пациентов с диабетом [45].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Моноциты составляют около 5–9% от общего числа периферических лейкоцитов, остаются в кровообращении в течение 1–2 дней, после чего могут дифференцироваться в тканевые резидентные макрофаги [51]. Моноциты представляют собой фагоцитарные лейкоциты врожденного иммунитета, выполняющие важные функции по распознаванию патогенов, а также активации врожденного и адаптивного ответа во время вирусной инфекции. На основе уровней экспрессии CD14 и CD16 моноциты человека подразделяются на три подгруппы: классические (CD14⁺CD16⁻), промежуточные (CD14⁺CD16⁺) и неклассические (CD14^{low}CD16⁺) [52, 53].

Классические моноциты (CD14⁺CD16⁻) обладают высокой фагоцитарностью и могут активировать белки, связанные с антибактериальной активностью, в то время как неклассические моноциты (CD14^{low}CD16⁺) имеют меньший воспалительный фенотип и связаны с заживлением ран [54]. Функция промежуточных моноцитов (iMo, CD14⁺CD16⁺) не полностью понятна, однако и с ними связывают различные проявления и воспалительные реакции [55, 56]. В дополнение к этому существуют также клетки-супрессоры миелоидного происхождения, обладающие сильным иммунодепрессивным действием, количество которых увеличивается в таких условиях, как хронические инфекции и рак [57]. Во время вирусной инфекции циркулирующие моноциты инфильтрируют пораженные ткани и дифференцируются в воспалительные макрофаги и дендритные клетки, способствуя выведению патогенов и регенерации тканей [58].

SARS-CoV-2 инфицирует моноциты CD14⁺ посредством АПФ2, но репликация вируса в этих клетках обычно низкая или не обнаруживается [59]. В любом случае моноциты, инфицированные SARS-CoV-2, могут производить большое количество медиаторов воспаления, которые поддерживают цитокиновый шторм, связанный с COVID-19 [60–62]. Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать нарушения врожденного и адаптивного иммунитета, включая увеличение моноцитов, истощение Т-клеток и длительное высвобождение цитокинов, что может вызывать нейровоспалительные реакции и активацию микроглии, аномалии белого вещества и микрососудистые изменения. Кроме того, образование микрососудистых тромбов может закупоривать капилляры, а эндотелиопатия из-за активности протеазы SARS-CoV-2 и активации комплемента может способствовать гипоксическому повреждению нейронов и дисфункции гематоэнцефалического барьера соответственно [63].

Группой исследователей было показано, что после стимуляции вирусом в моноцитах от пациентов активируется генная сигнатура, связанная с тромбообразованием. Таким образом, вместо того чтобы выполнять иммунную функцию, моноциты переключаются на протромботический фенотип и, возможно, влияют на гемостаз, усиливая тяжесть заболевания. Данные анализа РНК подтвердились в экспериментах *in vitro*. При совместном

культивировании с тромбоцитами моноциты от пациентов с умеренным COVID-19 образовывали больше агрегатов, чем моноциты от пациентов с легкой инфекцией или от здоровых людей [64].

Таким образом, при умеренном COVID-19 наблюдается дисфункция моноцитов, которая, возможно, вносит вклад в повышение тяжести заболевания. По мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования моноцитов, направленные на поиск причин дисфункции и связи между склонностью к коагуляции и слабым ответом на патоген. В настоящее время есть работы, свидетельствующие о возможном применении комплексных показателей воспаления с включением моноцитов и коэффициентов в оценку постковидного синдрома [65]. У пациентов с СД и постковидным синдромом данный индекс не изучался.

БИОМАРКЕРЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

В итоге систематического обзора литературы в PubMed, Embase и CINAHL авторами проанализирована значимость 113 биомаркеров, выявленных в 28 исследованиях и представляющих 6 биологических классификаций, которые были значимо связаны с длительным течением COVID [66]:

- 1) цитокин/хемокин (38 биомаркеров, 33,6%);
- 2) биохимические маркеры (24, 21,2%);
- 3) сосудистые маркеры (20, 17,7%);
- 4) неврологические маркеры (6, 5,3%);
- 5) белок острой фазы (5, 4,4%);
- 6) прочие (20, 17,7%).

По сравнению со здоровыми пациентами из контрольной группы или выздоровевшими без длительных симптомов COVID, у пациентов с длительным течением COVID 79 биомаркеров были увеличены, 29 – снижены, а 5 потребовали дальнейшего определения. Из них повышенный уровень интерлейкина 6, С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа может служить потенциальным диагностическим биомаркером при длительном течении COVID. Более того, у пациентов с длительным течением COVID с неврологическими симптомами наблюдались более высокие уровни легкой цепи нейрофиламентов и глиального фибриллярного кислого белка, тогда как у пациентов с легочными симптомами наблюдался более высокий уровень трансформирующего фактора роста бета. Был сделан вывод, что у пациентов с длительным течением COVID наблюдались повышенные воспалительные биомаркеры после первоначального заражения. Исследование выявило значительную связь между конкретными биомаркерами и длительными симптомами COVID.

Значимое повышение уровня интерлейкина 6, С-реактивного белка и D-димера было отмечено в другом исследовании у пациентов с постковидным синдромом [67]. Отмечена значимость таких биохимических анализов, как церулоплазмин, трансферрин, гемопексин, липокалин 2 и супероксиддисмутаза 1. Более того, была обнаружена активация 5-липоксигеназы (5-LOX) при длительном COVID-19, возможно, посредством железозависимого посттрансляционного механизма [68]. Будущие исследования могут попытаться найти тау-белки в спинномозговой

жидкости и использовать их в качестве биомаркеров длительного течения COVID [20].

Существует известная и подтвержденная связь между воспалением и атеросклерозом. Диабет может быть как продуктом воспаления, так и кофактором, участвующим в прогрессировании сосудистых заболеваний. Выявление подгрупп населения с успешным паттерном сосудистого старения (сверхнормальное сосудистое старение – SUPERNOVA) также может привести к появлению новых терапевтических вмешательств [69]. Поэтому так важно изучение дислипидемии [70], особенно ранних маркеров, таких как белок Клотто, у больных СД после перенесенной новой коронавирусной инфекции [71]. В последнее время подаются надежды публикации о значимости адипонектина и лептина в развитии постковидного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [72].

БИОМАРКЕРЫ СОСУДИСТОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Было проведено исследование «случай – контроль» с участием пациентов с длительным COVID-19 через 1–6 мес. (в среднем 98,5 дня) после заражения с мультиплексным иммунологическим анализом 16 биомаркеров сосудистой трансформации в крови, включая ANG-1, P-SEL, MMP-1, VE-Cad, Syn-1, эндоглин, PECAM-1, VEGF-A, ICAM-1, VLA-4, E-SEL, тромбомодулин, VEGF-R2, VEGF-R3, VCAM-1 и VEGF-D [73]. В результате 14 биомаркеров трансформации сосудов крови были значительно повышены у амбулаторных пациентов с длительным COVID-19 по сравнению с тяжелооболочными стационарными пациентами с COVID-19 и здоровыми субъектами контрольной группы ($P < 0,05$). С помощью машинного обучения был разработан уникальный профиль из двух биомаркеров, состоящий из ANG-1/P-SEL, обеспечивающий точность классификации для статуса long COVID 96%. По отдельности ANG-1 и P-SEL имели превосходную чувствительность и специфичность для статуса long COVID (AUC = 1,00, $P < 0,0001$; подтверждено во вторичной когорте). Специфично для long COVID уровни ANG-1 были связаны с женским полом и отсутствием лечения заболевания при последующем наблюдении ($P < 0,05$). Пациенты с long COVID страдают от длительных диффузных симптомов и ухудшения здоровья. Биомаркеры сосудистой трансформации крови были значительно повышены при long COVID, при этом маркеры ангиогенеза (ANG-1/P-SEL) обеспечивали точность классификации 96%. Биомаркеры сосудистой трансформации крови имеют потенциал для диагностики, а модуляторы ангиогенеза могут иметь терапевтическую эффективность.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Исследования в данном направлении малочисленны, однако в последнее время отмечена явная тенденция к увеличению публикаций. Так, при длительном течении COVID с целью оценки роли 10 функциональных полиморфизмов, участвующих в основных путях воспаления,

иммунного ответа и тромбофилии, была проведена перекрестная выборка, состоящая из 199 пациентов с длительным течением COVID и когорты, состоящей из 79 пациентов с COVID-19, у которых наблюдение более 6 мес. не выявило каких-либо доказательств длительного COVID. С помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени были генотипированы 10 функциональных полиморфизмов, локализованных в генах, связанных с тромбофилией и иммунным ответом. Исходя из функциональных характеристик, были выбраны 10 однонуклеотидных полиморфизмов, большинство из них связаны с модуляцией экспрессии генов, локализованных в цитокиновых локусах IFNG (+874T/A, rs2430561), TNFA (–308G/A, rs1800629), IL6 (–174G/C, rs1800795) и IL6R (358A/C, rs2228145); ассоциированные с тромбофилией локусы MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133) и FV Leiden (R506Q C/T, rs6025); предполагаемый рецептор SARS-CoV-2 и рецептор антигенпрезентирующих клеток CD209 (–336A/G, rs4804803); полиморфизмы регуляторов экспрессии локусов HLA CIITA класса II (–168A/G, rs3087456), HLA-DPA1 (rs3077) и HLA-DPB1 (rs9277534); локусы HLA II класса CIITA (–168A/G, rs3087456), HLA-DPA1 (rs3077) и HLA-DPB1 (rs9277534).

Что касается клинических результатов, у пациентов с постковидным синдромом наблюдалась более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний как сопутствующей патологии. В целом у больных циррозом печени были выше доли симптомов острой фазы заболевания. Генотип AA гена интерферона-гамма чаще встречался среди пациентов с постковидным синдромом (60%, $p = 0,033$). При этом генотип CC гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) также чаще встречался среди больных постковидным синдромом (49%, $p = 0,045$) [74]. Значимость генов, чувствительных к интерферону, в генезе постковидных нарушений подтверждают и другие авторы [75].

По поводу ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов информация различна. По данным одних исследователей, длительность симптомов COVID не зависела от генотипов ACE2 rs2285666, ACE2 rs2074192, TMPRSS2 rs12329760 или TMPRSS2 rs2070788. Четыре оцененных генотипа хотя ранее ассоциировались с тяжестью COVID-19, не предрасполагают к развитию длительных симптомов COVID-19 у людей, которые ранее были госпитализированы из-за COVID-19 во время первой волны пандемии [76]. Другие авторы демонстрируют, что rs2106809 значительно коррелирует с экспрессией ACE2 во многих тканях мозга и артерий и его потенциальное участие в длительном COVID требует дальнейшего изучения [77].

Одна из ведущих теорий возникновения постковидного синдрома указывает на сохранение фрагментов вируса SARS-CoV-2 в тканях пациентов с длительным течением COVID, также известен факт, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает сдвиг баланса ренин-ангиотензиновой системы (РАС) от оси Mas (АПФ2/ангиотензин (Ang) 1–7/Mas) к оси RAS (АПФ/Ang II/Ang II type I receptor (AT1R)) [78].

Генотипирование отобранных 26 однонуклеотидных полиморфизмов генов, ответственных за проникновение вируса, иммунный ответ и воспаление, показало их значимую связь не только с риском долгосрочных симптомов

COVID-19, но и с кумулятивной частотой возникновения постковидного синдрома [79]. Обнадеживают данные о связи между антиоксидантными генетическими вариантами и длительными кардиологическими проявлениями COVID, что подчеркивает участие генетической предрасположенности как в острых, так и в длительных клинических проявлениях COVID [80]. Появились публикации о генетической предрасположенности к неврологическим нарушениям у больных СД и постковидным синдромом [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущее количество исследований показывает, что COVID-19 в настоящее время признается полиорганным заболеванием с широким спектром проявлений, которые

могут иметь длительные последствия, называемые пост-COVID-19-синдромом [82]. Показано, что у подавляющего большинства пациентов, в частности страдающих СД 2-го типа, развивается постковидный синдром, который с учетом ранее существовавших заболеваний не столь безобиден. Путем выделения общих биомаркеров и генетических ассоциаций возможно выявить общий молекулярный механизм постковидного синдрома и СД. Новизна изучения ассоциаций болезней в контексте COVID-19 позволяет по-новому взглянуть на ведение быстроразвивающихся длительных синдромов COVID и пост-COVID, которые имеют серьезные глобальные последствия.

Поступила / Received 25.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.03.2024

Принята в печать / Accepted 12.03.2024

Список литературы / References

- Najafi MB, Javanmard SH. Post-COVID-19 Syndrome Mechanisms, Prevention and Management. *Int J Prev Med*. 2023;14:59. https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_508_21.
- Ким ОТ, Драпкина ОМ, Родионова ЮВ. Публикационная активность исследователей по медицинским специальностям на русском языке во время пандемии COVID-19: «постковидный синдром». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3299. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3299>.
- Kim OT, Drapkina OM, Rodionova YuV. Russian-language publication activity of medical researchers in during the COVID-19 pandemic: "post-COVID-19 syndrome". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3299. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3299>.
- Tsilinigris D, Vallianou NG, Karampela I, Christodoulatos GS, Papavasileiou G, Petropoulou D et al. Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10458. <https://doi.org/10.3390/ijms241310458>.
- Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
- Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, Murad MH, Breeher L, Miller S et al. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multi-disciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(7):1782–1791. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.024>.
- Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(6):575–581. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>.
- Асфандиярова НС. Постковидный синдром. *Клиническая медицина*. 2021;99(7-8):429–435. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435>.
- Асфандиярова НС. Post-COVID-19 syndrome. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2021;99(7-8):429–435. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435>.
- Cirulli ET, Schiabor Barrett KM, Riffle S, Bolze A, Neveux I, Dabe S et al. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. *medRxiv*. 2020.10.07.20208702. <https://doi.org/10.1101/2020.10.07.20208702>.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
- Venturelli S, Benatti SV, Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e32. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000145>.
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramírez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–383. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>.
- Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C, Saussez S. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):2318–2321. <https://doi.org/10.1111/ene.14440>.
- Bosworth M, Pawelek P, Ayoubkhani D. *Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK*. Office for National Statistics; 2023. 8 p. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/30march2023>.
- Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1525–1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>.
- Ghosh J, Piroth L, Epaulard O, Le Turnier P, Mentré F, Bachelet D, Laouénan C. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(7):1041.e1–1041.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.012>.
- Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;6:100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>.
- Venturelli S, Benatti SV, Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e32. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000145>.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>.
- Marwaha B. Role of Tau protein in long COVID and potential therapeutic targets. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1280600. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1280600>.
- Арутюнов ГП, Тарловская ЕИ, Арутюнов АГ, Беленков ЮН, Конради АО, Лопатин ЮМ и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Belenkov YuN, Konradi AO, Lopatin YuM et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>.
- Игнатенко ГА, Багрий АЭ, Приколота ОА, Приколота АВ, Могилевская КЭ. Сахароснижающая терапия и течение постковидного синдрома, есть ли связь? *Архив внутренней медицины*. 2023;13(2):129–135. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135>.
- Ignatenko GA, Bagriy AE, Prikolota OA, Prikolota AV, Mogilevskaya KE. Hypoglycemic Therapy and the Course of Post-Covid Syndrome, is There a Connection? *Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(2):129–135. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-2-129-135>.
- Abumayaleh M, Núñez Gil IJ, Viana-LLamas MC, Raposeiras Roubin S, Romero R, Alfonso-Rodríguez E et al. Post-COVID-19 syndrome and diabetes mellitus: a propensity-matched analysis of the International HOPE-II COVID-19 Registry. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1167087. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1167087>.
- Notarte KI, de Oliveira MHS, Peligro PJ, Velasco JV, Macaranas I, Ver AT et al. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(24):7314. <https://doi.org/10.3390/jcm11247314>.
- Tsampsian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):566–580. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>.

26. Lee SH, Shin HS, Park HY, Kim JL, Lee JJ, Lee H et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. *Psychiatry Investig.* 2019;16(1):59–64. <https://doi.org/10.50773/pi.2018.10.22.3>.
27. Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, Yehezkel Y, Kalkstein N, Akiva P et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2023;380:e072529. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072529>.
28. Канорский СГ. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021;28(6):90–116. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116>.
Kanoskii SG. Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021;28(6):90–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116>.
29. Ahmad FB, Anderson RN, Cisewski JA, Sutton PD. Identification of deaths with post-acute sequelae of COVID-19 from death certificate literal text: United States, January 1, 2020 – June 30, 2022. In: *NVSS vital statistics rapid release. Report No. 25.* 2022. 8 p. <https://doi.org/10.15620/cdc.121968>.
30. Raveendran AV, Misra A. Post COVID-19 Syndrome ("Long COVID") and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(5):102235. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102235>.
31. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases. *Diabetes.* 2020;69(12):2549–2565. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0032>.
32. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001494. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>.
33. Rizvi AA, Kathuria A, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M et al. Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diabetes Complications.* 2022;36(11):108336. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108336>.
34. Vassbinder A, Anderson E, Shadid H, Berlin H, Pan M, Azam TU et al. Inflammation, Hyperglycemia, and Adverse Outcomes in Individuals With Diabetes Mellitus Hospitalized for COVID-19. *Diabetes Care.* 2022;45(3):692–700. <https://doi.org/10.2337/dc21-2102>.
35. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
36. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021;3(2):149–165. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00347-1>.
37. Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, Jorgensen M, Joseph P et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(6):1041–1051. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.005>.
38. Sathish T, Cao Y, Kapoor N. Newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(1):194. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.08.014>.
39. Akter F, Mannan A, Mehedi HMH, Rob MA, Ahmed S, Salauddin A et al. Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2031–2038. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.016>.
40. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3):e13746. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746>.
41. Sinha N, Singh Chawla MP, Deepak D, Suri A, Jain P, Agarwal A, Bhakhar MK. Post COVID-19 syndrome and new onset diseases: A prospective observational study. *Singapore Med J.* 2023. <https://doi.org/10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-055>.
42. Mondal S, DasGupta R, Lodh M, Gorai R, Choudhury B, Hazra AK, Ganguly A. Predictors of new-onset diabetic ketoacidosis in patients with moderate to severe COVID-19 receiving parenteral glucocorticoids: A prospective single-centre study among Indian type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):795–801. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.022>.
43. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193–199. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>.
44. Farag AA, Hassanin HM, Soliman HH, Sallam A, Sediq AM, Abd Elbaser ES, Elbanna K. Newly Diagnosed Diabetes in Patients with COVID-19: Different Types and Short-Term Outcomes. *Trop Med Infect Dis.* 2021;6(3):142. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6030142>.
45. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021;9(3):e14726. <https://doi.org/10.14814/phy2.14726>.
46. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021;12:698169. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.698169>.
47. Unnikrishnan R, Misra A. Infections and diabetes: Risks and mitigation with reference to India. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1889–1894. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.022>.
48. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>.
49. Mrigupuri P, Sonal S, Spalgais S, Goel N, Menon B, Kumar R. Uncontrolled diabetes mellitus: A risk factor for post COVID fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021;91(1). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1607>.
50. Anagnostis P, Gkekas NK, Achilla C, Pananastasiou G, Taoukidou P, Mitsiou M et al. Type 2 Diabetes Mellitus is Associated with Increased Risk of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(5):453–463. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00742-y>.
51. Hume DA, Irvine KM, Pridans C. The Mononuclear Phagocyte System: The Relationship between Monocytes and Macrophages. *Trends Immunol.* 2019;40(2):98–112. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.11.007>.
52. Hopkins FR, Govender M, Svanberg C, Nordgren J, Waller H, Nilsson-Augustinsson Å et al. Major alterations to monocyte and dendritic cell subsets lasting more than 6 months after hospitalization for COVID-19. *Front Immunol.* 2023;13:1082912. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1082912>.
53. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, Schultze JL. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>.
54. Anbazhagan K, Duroux-Richard I, Jorgensen C, Apparailly F. Transcriptomic network support distinct roles of classical and non-classical monocytes in human. *Int Rev Immunol.* 2014;33(6):470–489. <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.902453>.
55. Lee J, Tam H, Adler L, Ilstad-Minnihan A, Macaubas C, Mellins ED. The MHC class II antigen presentation pathway in human monocytes differs by subset and is regulated by cytokines. *PLoS ONE.* 2017;12(8):e0183594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183594>.
56. Tolouei Semnani R, Moore V, Bennuru S, McDonald-Fleming R, Ganesan S, Cotton R et al. Human monocyte subsets at homeostasis and their perturbation in numbers and function in filarial infection. *Infect Immun.* 2014;82(11):4438–4446. <https://doi.org/10.1128/IAI.01973-14>.
57. Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(8):485–498. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00490-y>.
58. Maher AK, Burnham KL, Jones EM, Tan MMH, Saputit RC, Baillon L et al. Transcriptional reprogramming from innate immune functions to a pro-thrombotic signature by monocytes in COVID-19. *Nat Commun.* 2022;13(1):7947. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35638-y>.
59. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):13–22. <https://doi.org/10.1002/JLB.4HI0720-470R>.
60. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>.
61. Jafarzadeh A, Chauhan P, Saha B, Jafarzadeh S, Nemati M. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. *Life Sci.* 2020;257:118102. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118102>.
62. Vanderbeke L, Van Mol P, Van Herck Y, De Smet F, Humblet-Baron S, Martinod K et al. Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity. *Nat Commun.* 2021;12(1):4117. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24360-w>.
63. Leng A, Shah M, Ahmad SA, Premraj L, Wildi K, Li Bassi G et al. Pathogenesis Underlying Neurological Manifestations of Long COVID Syndrome and Potential Therapeutics. *Cells.* 2023;12(5):816. <https://doi.org/10.3390/cells12050816>.
64. Maher AK, Burnham KL, Jones EM, Tan MMH, Saputit RC, Baillon L et al. Transcriptional reprogramming from innate immune functions to a pro-thrombotic signature by monocytes in COVID-19. *Nat Commun.* 2022;13(1):7947. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35638-y>.
65. Садовский ИС, Круглова ОС, Савченко АА, Собко ЕА, Каспаров ЭВ, Демко ИВ, Борисов АГ. Комплексные показатели воспаления у больных с постковидным синдромом. *Российский иммунологический журнал.* 2022;26(1):77–86. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1186-CII>.
Sadovskiy IS, Kruglova OS, Savchenko AA, Sobko EA, Kasparov EV, Demko IV, Borisov AG. Complex inflammation indexes in patients with post-COVID syndrome. *Russian Journal of Immunology.* 2022;26(1):77–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1186-CII>.
66. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1085988. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988>.
67. Yong SJ, Halim A, Halim M, Liu S, Aljeldah M, Al Shammari BR et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol.* 2023;33(2):e2424. <https://doi.org/10.1002/rmv.2424>.
68. Dufresine B, Valentinuzzi S, Bibbò S, Damiani V, Lanuti P, Pieragostino D et al. Iron Dyshomeostasis in COVID-19: Biomarkers Reveal a Functional Link to

- 5-Lipoxygenase Activation. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):15. <https://doi.org/10.3390/ijms24010015>.
69. Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM. Inflammation as A Precursor of Atherothrombosis, Diabetes and Early Vascular Aging. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):963. <https://doi.org/10.3390/ijms23020963>.
 70. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(2):120–128. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00355-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00355-2).
 71. Суханов СА, Сорокина ЮА, Занозина ОВ, Лагонская ВН, Нистратова МП. Белок Klotho как маркер тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции больными сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(25):93. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-S2>.
Sukhanov SA, Sorokina YuA, Zanozina OV, Lagonskaya VN, Nistratova MP. Klotho protein as a marker of the severity of a new coronavirus infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(25):93. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-S2>.
 72. Esendagli D, Topcu D, Gul E, Alperen C, Sezer R, Erol C, Akcay S. Can adipokines predict clinical prognosis and post-COVID lung sequelae? *Respir Investig.* 2023;61(5):618–624. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.06.001>.
 73. Patel MA, Knauer MJ, Nicholson M, Daley M, Van Nynatten LR, Martin C et al. Elevated vascular transformation blood biomarkers in Long-COVID indicate angiogenesis as a key pathophysiological mechanism. *Mol Med.* 2022;28(1):122. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00548-8>.
 74. Da Silva R, de Sarges KML, Cantanhede MHD, da Costa FP, Dos Santos EF, Rodrigues FBB et al. Thrombophilia and Immune-Related Genetic Markers in Long COVID. *Viruses.* 2023;15(4):885. <https://doi.org/10.3390/v15040885>.
 75. Lee Y, Riskedal E, Kalleberg KT, Istre M, Lind A, Lund-Johansen F et al. EWAS of post-COVID-19 patients shows methylation differences in the immune-response associated gene, IFI44L, three months after COVID-19 infection. *Sci Rep.* 2022;12(1):11478. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15467-1>.
 76. Fernández-de-Las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Díaz-Gil G, Gómez-Esquer F, Gil-Crujera A, Gómez-Sánchez SM et al. Genetic Association between ACE2 (rs2285666 and rs2074192) and TMPRSS2 (rs12329760 and rs2070788) Polymorphisms with Post-COVID Symptoms in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors. *Genes (Basel).* 2022;13(11):1935. <https://doi.org/10.3390/genes13111935>.
 77. Luo YS, Luo L, Li W, Chen Y, Wu GF, Chen F et al. Evaluation of a Functional Single Nucleotide Polymorphism of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 That Is Potentially Involved in Long COVID. *Front Genet.* 2022;13:931562. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.931562>.
 78. Cheng ZS. Editorial: Genome-wide association studies of COVID-19 among diverse human populations. *Front Genet.* 2022;13:1088026. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1088026>.
 79. Udomsinprasert W, Nontawong N, Saengsiwaritt W, Panthan B, Jiaranai P, Thongchompoo N et al. Host genetic polymorphisms involved in long-term symptoms of COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12(2):2239952. <https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2239952>.
 80. Asanin M, Ercegovic M, Krljanac G, Djukic T, Coric V, Jerotic D et al. Antioxidant Genetic Variants Modify Echocardiography Indices in Long COVID. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):10234. <https://doi.org/10.3390/ijms241210234>.
 81. Суханов СА, Кобалава МВ, Лагонская ВН, Сорокина ЮА, Семенова ТН, Ерохина МН и др. Возможная генетическая предрасположенность к неврологическим нарушениям у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В: *Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: сборник тезисов III конференции по лечению и диагностике сахарного диабета, Москва, 25–26 мая 2023 г.* М.; 2023. С. 94.
 82. Navami K, Sijina KP, Rajanikant G. Identifying diseases associated with Post-COVID syndrome through an integrated network biology approach. *J Biomol Struct Dyn.* 2024;42(2):652–671. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2195003>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.А. Суханов, О.В. Занозина
 Концепция и дизайн исследования – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина
 Написание текста – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина
 Сбор и обработка материала – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина
 Обзор литературы – С.А. Суханов, О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина
 Анализ материала – О.В. Занозина, С.А. Суханов, Ю.А. Сорокина
 Редактирование – О.В. Занозина
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Занозина

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina
 Study concept and design – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina
 Text development – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina
 Collection and processing of material – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina
 Literature review – Sergey A. Sukhanov, Olga V. Zanozina, Yulia A. Sorokina
 Material analysis – Olga V. Zanozina, Sergey A. Sukhanov, Yulia A. Sorokina
 Editing – Olga V. Zanozina
 Approval of the final version of the article – Olga V. Zanozina

Информация об авторах:

Суханов Сергей Александрович, ординатор, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; sukhanov.aleck@yandex.ru
Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; zwx@inbox.ru
Занозина Ольга Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; заведующая эндокринологическим отделением, Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; zwx2@mail.ru

Information about the authors:

Sergey A. Sukhanov, Resident, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; sukhanov.aleck@yandex.ru
Yulia A. Sorokina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; zwx@inbox.ru
Olga V. Zanozina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogrlik, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Head of the Endocrinology Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; zwx2@mail.ru

Предикторы морфофункциональных особенностей соматотрофных опухолей и эффективности лечения аналогами соматостатина 1-й генерации

Е.В. Пронин¹✉, r-wp@mail.ru, В.С. Пронин^{1,2}, М.Б. Анциферов^{1,2}, А.В. Петрайкин³, Т.М. Алексеева¹, А.М. Лапшина⁴, Л.С. Урусова⁴, А.Н. Хоружая³, С.М. Тамаева⁵

¹ Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 115478, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Своевременная дифференциальная диагностика плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей позволяет предсказать наиболее вероятный сценарий течения акромегалии, рецепторный фенотип и пролиферативный потенциал опухолевых клеток, риск продолженного послеоперационного роста, а также результативность планируемой медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-й генерации.

Цель. Проанализировать цитологические, радиологические и терапевтические предикторы, позволяющие оценивать морфофункциональный состав соматотрофных опухолей и прогнозировать чувствительность к аналогам соматостатина 1-й генерации.

Материалы и методы. Обследованы 525 больных акромегалией (153 мужчины) в возрасте $60,2 \pm 14,0$ года, получающих медикаментозную терапию аналогами соматостатина 1-й генерации в течение $72,0 \pm 51,9$ мес.

Результаты. Эффективность лечения оценивалась по итоговому уровню инсулиноподобного фактора роста-1 индекса (≤ 1) и сопоставлялась с данными патоморфологического (97 пациентов) и повторного радиологического (53 пациента) обследования. Исследовано влияние клеточного состава плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей на иммуногистохимические и радиологические характеристики с обозначением ведущих предикторов морфологической идентификации соматотрофных опухолей. Предложены дополнительные радиомаркеры по количественной оценке относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных магнитно-резонансных изображениях для неинвазивной дифференциальной диагностики плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей и определения оптимальной тактики лечения. Обоснована целесообразность использования фармакотерапевтического тестирования с кратковременным (3–6 мес.) лечением аналогами соматостатина 1-й генерации для оценки интактности рецепторных и пострецепторных механизмов и выбора оптимальной медикаментозной терапии.

Заключение. Прецизионный подход на основе комплексных клинических, радиологических, патоморфологических и функциональных характеристик позволяет стратифицировать пациентов с акромегалией для оптимизации лечебного пособия. Достижение контроля акромегалии при медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-й генерации зависит от объема и гормональной активности опухоли, абсолютной и относительной экспрессии 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов, выраженности деструктивных изменений и особенностей клеточного состава. При рефрактерности к аналогам соматостатина 1-й генерации целесообразным является решение вопроса о лечении пэгвисомантом.

Ключевые слова: акромегалия, соматотрофные опухоли, прецизионная медицина, 2-й подтип соматостатиновых рецепторов, фиброзные тельца, T2-взвешенные изображения, T1-взвешенные изображения, (T2-T1)-взвешенные изображения, медикаментозная терапия, аналоги соматостатина 1-го поколения, пэгвисомант

Для цитирования: Пронин ЕВ, Пронин ВС, Анциферов МБ, Петрайкин АВ, Алексеева ТМ, Лапшина АМ, Урусова ЛС, Хоружая АН, Тамаева СМ. Предикторы морфофункциональных особенностей соматотрофных опухолей и эффективности лечения аналогами соматостатина 1-й генерации. *Медицинский совет*. 2024;18(6):98–111. <https://doi.org/10.21518/ms2024-147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of morphofunctional features of somatotrophic tumors and of the effectiveness of treatment with first-generation somatostatin receptor ligands

Evgeny V. Pronin^{1✉}, r-wp@mail.ru, Vyacheslav S. Pronin^{1,2}, Mikhail B. Antsiferov^{1,2}, Alexey V. Petryaykin³, Tatiana M. Alexeeva¹, Anastasia M. Lapshina⁴, Liliya S. Urusova⁴, Anna N. Khoruzhaya³, Safi M. Tamaeva⁵

¹ Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia

⁴ National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 115478, Russia

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Timely differential diagnosis between densely and sparsely granulated somatotrophic tumors allows predicting the most probable scenario of acromegaly course, receptor phenotype and proliferative potential of tumor cells, risk of continued postoperative growth, as well as the efficacy of planned drug therapy with first-generation somatostatin receptor ligands.

Aim. To validate cytological, radiological and therapeutic predictors allowing to evaluate the morphofunctional composition of somatotrophic tumors and to predict sensitivity to first-generation somatostatin receptor ligands.

Materials and methods. 525 patients (153 men) aged 60.2 ± 14.0 years receiving drug therapy with first-generation somatostatin receptor ligands for 72.0 ± 51.9 months were examined.

Results. Treatment efficacy was evaluated according to the final level of IGF-1 index (≤ 1) and compared with the data of pathomorphologic (97 patients) and repeated radiologic (53 patients) examination. The influence of cellular composition of densely and sparsely granulated somatotrophic tumors on immunohistochemical and radiologic characteristics with the designation of leading predictors of morphologic identification of somatotrophic tumors was investigated. Additional radio markers for quantitative assessment of relative intensity of tumor signal on T2-, T1- and (T2-T1)-weighted MRI for non-invasive differential diagnostics of densely and sparsely granulated somatotrophic tumors and determination of optimal treatment tactics were proposed. The expediency of using pharmacotherapeutic testing with short-term (3–6 months) first-generation somatostatin receptor ligands administration to assess the intactness of receptor and postreceptor mechanisms and to choose optimal drug therapy was substantiated.

Conclusion. The precision approach based on comprehensive clinical, radiological, pathomorphological and functional characteristics allows stratification of patients with acromegaly to optimize treatment benefit. Achievement of acromegaly control in drug therapy with first-generation somatostatin receptor ligands depends on tumor volume and its hormonal activity, absolute and relative expression of the 2nd subtype of somatostatin receptors, severity of destructive changes and features of cellular composition. In case of refractoriness to first-generation somatostatin receptor ligands, the use of pegvisomant is expedient.

Keywords: acromegaly, somatotrophic tumors, precision medicine, T2-weighted MRI, T1-weighted MRI, (T2-T1)-weighted MRI, drug therapy, first-generation somatostatin receptor ligands, pegvisomant

For citation: Pronin EV, Pronin VS, Antsiferov MB, Petryaykin AV, Alexeeva TM, Lapshina AM, Urusova LS, Khoruzhaya AN, Tamaeva SM. Predictors of morphofunctional features of somatotrophic tumors and of the effectiveness of treatment with first generation somatostatin receptor ligands. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6):98–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-147>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром акромегалии объединяет различные спорадические и наследственные формы ГР-секретирующих (ГР – гормон роста) гипофизарных новообразований, отличающихся биологическим поведением, рецепторным фенотипом и чувствительностью к таргетной медикаментозной терапии (МТ) [1]. Согласно новой международной классификации Всемирной организации здравоохранения (2022), аденомы гипофиза включены в список нейроэндокринных образований, чтобы подчеркнуть биологическую агрессивность некоторых неметастатических гипофизарных аденом. По мнению патоморфологов, смена классификационного разряда отражает:

- а) принадлежность аденогипофизарных клеток к нейроэндокринному семейству;
- б) непредсказуемость и потенциальную злокачественность некоторых аденом гипофиза;
- в) их рефрактерность к МТ, не препятствующей продолженному росту [2–4].

Новая редакция классификации новообразований гипофиза подтверждает несостоятельность ранее используемой концепции «одна болезнь – одна опухоль» и указывает на множественность принадлежащих к одной линии цитодифференцировки гистологических подтипов опухолей с разнообразием биологических сценариев течения заболевания и лечебных подходов. Применительно к акромегалии в настоящее время выделяют по крайней

мере 7 гистологических подтипов PIT1 нейроэндокринных ГР-секретирующих опухолей, образованных из клеток, находящихся на разных стадиях цитогенеза (табл. 1) [5].

Среди PIT1-позитивных соматотрофных опухолей (СО) выделяют моногормональные (чистые) плотно- (ПСО) и редкогранулированные (РСО) новообразования, морфологически различаемые по плотности ГР-содержащих гранул и долевого присутствию клеток, содержащих фиброзные тельца (ФТ), которые представляют собой цитоплазматические сферические агрегаты кератинсодержащих промежуточных микрофиламентов, идентифицируемых как точечные включения низкомолекулярного цитокератина. Согласно эпидемиологическим данным, ПСО наблюдаются примерно в 30–50% случаев, состоят из высокодифференцированных эозинофильных клеток и клеток промежуточного типа. При генетическом анализе ПСО подразделяют на две транскриптомные группы с наличием или отсутствием *GNAS*-мутации. Последняя форма содержит ФТ и именуется промежуточным морфотипом с измененными функциональными свойствами. Помимо классических характеристик, данные опухоли экспрессируют рецепторы к глюкозозависимому инсулиноотропному полипептиду и отличаются парадоксальным повышением ГР в ответ на глюкозную нагрузку [6, 7].

Что же касается РСО, то данные опухоли, выявляемые у 15–30% больных акромегалией, образуются преимущественно из менее зрелых (или дедифференцированных) хромофобных клеток, клинически проявляются ускоренным инвазивным ростом, склонностью к рецидивированию и резистентностью к традиционным методам лечения. Данный гистологический подтип внесен в список опухолей гипофиза высокого злокачественного риска и является наиболее проблемным для курации. Также предлагается именовать его рефрактерным, характеризующимся инфильтративным ростом, высокой пролиферацией (Ki-67 – более 3%), биохимической и опухолевой рефрактерностью к традиционным методам лечения, а также ускоренным рецидивированием [8].

Своевременная дифференциальная диагностика данных морфологических вариантов имеет важное практическое значение, поскольку позволяет комплексно предсказать наиболее вероятный сценарий опухолевого развития, рецепторный фенотип и пролиферативный потенциал опухолевых клеток, риск продолженного послеоперационного роста, а также результативность планируемой МТ. Золотым диагностическим стандартом является проведение иммуногистохимического анализа (ИГА) фрагментов удаленного опухолевого материала, результаты которого можно использовать для оценки прогностической силы клинических, гормональных, радиологических и терапевтических предикторов внутригрупповой субклассификации. Кроме цитологического состава, ПСО и РСО принципиально различаются между собой по клиническим, радиологическим и терапевтическим характеристикам [9, 10].

В силу синдромальной природы акромегалии эффективность ее лечения зависит от учета возрастных, клинических и патоморфологических особенностей заболевания, определяющих логику подбора персонализированных лечебных мероприятий. Современный алгоритм лечения акромегалии включает три разных подхода в приоритетной последовательности: трансфеноидальную хирургию, МТ и лучевую терапию. При этом запоздалая диагностика заболевания и большие размеры опухоли требуют использования комбинированных схем лечения с пожизненной мультидисциплинарной курацией. Радикальность хирургического вмешательства у пациентов с экстраселлярным опухолевым ростом составляет от 27 до 74%, что требует дополнительного подключения вторичной терапии [11, 12].

Среди средств фармакотерапии акромегалии выделяют аналоги соматостатина 1-й (AC1) и 2-й генерации (AC2), преимущественно влияющие на 2-й или 5-й подтип (п/т) соматостатиновых рецепторов (CR), а также антагонист рецепторов ГР – пэгвисомант. Поскольку клетки ПСО преимущественно экспрессируют 2-й п/т CR, тогда как РСО – 5-й, то результативность МТ AC зависит от соответствия используемого вида таргетного препарата конкретному рецепторному

● **Таблица 1.** Нейроэндокринные PIT1-позитивные ГР-продуцирующие опухоли гипофиза

● **Table 1.** PIT1-positive growth hormone-secreting pituitary neuroendocrine tumors

Тип PIT1-линии	Морфологический подтип	Иммунологический фенотип	Фактор транскрипции	Распространение низкомолекулярного цитокератина
Нейроэндокринные соматотрофные опухоли	1. Плотногранулированная опухоль	ГР + α -субъединица	PIT1	Перинуклеарное
	2. Редкогранулированная опухоль	ГР	PIT1	В виде фиброзных телец (более 70% клеток)
3. Маммосоматотрофная опухоль		ГР + ПРЛ (в одной клетке) + α -субъединица	PIT1, ER α	Перинуклеарное
4. Смешанная соматолактотрофная опухоль		ГР + ПРЛ (в различных клетках) $\pm$ α -субъединица	PIT1, ER α	Перинуклеарное / в виде фиброзных телец (более 70% клеток)
5. Зрелая плюригормональная опухоль PIT1-линии		ГР + ПРЛ + ТТГ + α -субъединица	PIT1, ER α , GATA3	Перинуклеарное
6. Незрелая опухоль PIT1-линии (с нарушением терминальной дифференцировки; «молчащая» акромегалия)		ГР $\pm$ ПРЛ $\pm$ ТТГ $\pm$ α -субъединица	PIT1 (ER α , GATA3)	Очаговое
7. Ацидофильная опухоль из стволовых клеток («убегающая» акромегалия)		ПРЛ $\pm$ ГР	PIT1, ER α	В виде рассеянных фиброзных телец

Примечание. ГР – гормон роста; ПРЛ – пролактин; ТТГ – тиреотропный гормон.

фенотипу. В связи с малой распространенностью биомаркеров, которые могли бы предсказать биологическое поведение опухоли и реакцию на лечение, практикуемая традиционная МТ вынуждена использовать метод проб и ошибок, который не отвечает современным принципам прецизионной и персонализированной терапии [13, 14].

К сожалению, независимо от особенностей рецепторного фенотипа СО, всем нуждающимся в лечении пациентам в качестве препарата 1-й линии назначаются пролонгированные препараты АС1, эффективность которых в неселективной группе составляет около 40–50% [15]. В итоге в 50–60% случаев назначаемая дорогостоящая фармакотерапия не обеспечивает ожидаемого контроля акромегалии и не препятствует дальнейшему прогрессированию системных нарушений. По данным S. Găloiu et al., при достижении контроля акромегалии стандартизованный коэффициент смертности (Standardized Mortality Ratio – SMR) составляет 0,71, тогда как при величине инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) индекса (ИИ) более 1 SMR повышается до 1,51. Высокая доля неудачных терапевтических исходов МТ определяет необходимость расширения лекарственной базы с подключением новых инновационных препаратов, способных оптимизировать лечебное пособие у конкретного пациента [16–18].

Использование антагониста рецепторов ГР пэгвисоманта независимо от гистологического подтипа СО позволяет достичь безопасной концентрации ИФР-1 как основы для нормализации биохимического статуса и обратимости метаболических и системных нарушений. По результатам завершившегося международного исследования ACROSTUDY с участием 2221 пациента, доказана эффективность и безопасность пэгвисоманта с достижением стабильного контроля акромегалии у 72% пациентов, рефрактерных к другому лечению [19]. Пэгвисомант был зарегистрирован в Российской Федерации в 2018 г.

Первоочередного решения требуют две клинические проблемы:

- 1) раннее выделение наиболее агрессивной РСО с определением рисков развития эпителиально-мезенхимального перехода, инвазивного роста и малигнизации;
- 2) валидизация предикторов избирательной чувствительности опухолевых клеток к таргетному действию АС1 и АС2, позволяющему обеспечить гарантированный биохимический и опухолевый ответ и поддержать достойное качество жизни [17].

Итоговые результаты медикаментозной супрессии опухолевой продукции ГР зависят от двух противодействующих тенденций. С одной стороны, следует учитывать степень гормональной активности и размеры новообразования: исходные уровни ГР, ИФР-1, величину ИИ, максимальный диаметр/объем опухоли, характер экстракеллярного распространения, тогда как с другой – избирательный характер действия, оптимальную дозу и адекватную комбинацию препаратов: соответствие назначаемого препарата рецепторному фенотипу опухолевых клеток, задействование иных рецепторных площадок, нивелирующих избыточное гормональное воздействие на ткани. В условиях гетерогенности СО и множественности

вариантов рецепторной экспрессии оптимальный подбор таргетного препарата для реализации персонализированного подхода к лечению зависит непосредственно от учета клинических, радиологических, морфологических и молекулярных предикторов эффективного ответа [20].

Целью настоящей работы является анализ дополнительных радиологических и терапевтических предикторов, позволяющих оценивать морфофункциональный состав опухоли и прогнозировать чувствительность к АС1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения города Москвы. Обследовано 525 больных акромегалией (153 мужчины и 372 женщины) в возрасте $60,2 \pm 14$ лет (возраст постановки диагноза – $48,4 \pm 13,9$ года), получающих пролонгированные формы АС1 в качестве первичной (222 пациента) или вторичной (303 пациента) МТ в течение $72,0 \pm 51,9$ мес. (медиана – 62 мес.). Показателем медикаментозного контроля является снижение уровня ИИ менее или равного 1. У 97 пациентов (39 мужчин) был проведен ИГА опухолевого материала на базе референс-центра патоморфологических, иммуногистохимических и радиологических методов исследований Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии. Морфологическое обследование проводилось патоморфологом экспертного класса (Л.А.М.). В ходе микроскопического исследования препаратов с окраской гематоксилином и эозином выделялись опухоли, состоящие:

- 1) из эозинофильных клеток (ЭО);
- 2) смеси слегка эозинофильных и хромофобных клеток (опухоли из клеток промежуточного типа – ОПТ);
- 3) хромофобных клеток (ХО).

Панель для фенотипирования включала антитела к ГР, пролактину, белкам Ki-67, p53, низкомолекулярному цитокератину (CAM 5.2), СР 2-го и 5-го п/т, рецептору дофамина D2. Подсчет экспрессии 2-го и 5-го п/т СР проводился по балльной шкале IRS (Immunoreactive Score System), пролиферативная активность СО оценивалась по индексу метки Ki-67, количеству фигур митоза в 10 разделителях полей зрения и позитивности белка p53. Экспрессия CAM 5.2 определялась либо как относительно равномерное окрашивание цитоплазмы, либо в виде ФТ. Для оценки выраженности цитозольного присутствия ФТ использовалась модифицированная порядковая шкала A. Obari et al.: 1 – отсутствие ФТ, 2 – менее 70%, 3 – более 70% клеток [21].

Радиологическое обследование головного мозга с контрастным усилением (гадолиний) выполнялось на высокопольных магнитно-резонансных (МР) томографах мощностью 1,5–3 Тл. Толщина срезов – 2–3 мм. Объем опухоли рассчитывался по формуле Di Chiro & Nelson (1):

$$V = A \times B \times C \times \pi / 6, \quad (1)$$

где А – сагиттальный, В – фронтальный, С – аксиальный размер (в см).

Все исследования проводились нейрорадиологом экспертного класса (П.А.В.) и включали T1- и T2-взвешенные режимы высокого разрешения (T1-ВИ (ВИ – взвешенное

изображение) и Т2-ВИ). Использовался способ соотношения сигналов, в ходе которого рассчитывалась интенсивность зон интереса опухоли на Т2-ВИ и Т1-ВИ относительно серого вещества головного мозга согласно формуле (2):

$$S_{\text{отн}} = (S_{\text{оп}} - S_{\text{св}}) / S_{\text{св}} \times 100\%, \quad (2)$$

где $S_{\text{отн}}$ – относительный МР-сигнал (относительная интенсивность МР сигнала) опухоли в процентах относительно сигнала от серого вещества, $S_{\text{оп}}$ – МР-сигнал от опухоли, $S_{\text{св}}$ – МР-сигнал от серого вещества.

Расчет относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) позволил компенсировать различия в параметрах МР сканирования и объединить результаты для различных плоскостей визуализации. Полученные результаты сопоставлялись с морфологическими и клиническими данными.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 12.0. Меры центральной тенденции и дисперсии количественных признаков представлены в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратического отклонения (s). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивалась по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Анализ зависимостей проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). С целью выявления прогностических факторов использовался множественный регрессионный анализ с расчетом регрессионных коэффициентов. Для оценки диагностической ценности прогностических моделей использовался ROC-анализ с помощью программы IBM SPSS Statistics 23, количественной характеристикой которого являлась площадь под кривой (AUC – Area Under Curve). Также определялось оптимальное значение, чувствительность (Se) и специфичность (Sp) в отношении альтернативных прогнозов, а также точка отсечения (ТО). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 ($p^* = 0,0000$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Цитологическая и иммуногистохимическая характеристика плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей

Нами было проведено клинко-морфологическое сопоставление пациентов с чистыми соматотропиномами. Согласно результатам ИГА, из общей когорты выделены

41 и 40 пациентов, имеющих ПСО и РСО. При микроскопическом исследовании с окраской гематоксилином и эозином выделено несколько вариантов СО по клеточному составу. Среди пациентов с ПСО у 19 (46,3%) присутствовали ЭО, у 22 (53,6%) – смешанные опухоли из слабозинофильных и хромофобных клеток (ОПТ). В составе пациентов с РСО у 29 (72,5%) зарегистрированы ХО, у 11 (27,5%) – ОПТ. ЭО и ХО достоверно отличались величинами объемных и иммуногистохимических показателей, которые отражены в *табл. 2*. Из нее следуют две тенденции: 1) наблюдается снижение абсолютной и относительной рецепторной экспрессии 2-го п/т СР, а также пропорции ГР-секретирующих клеток; 2) повышение объемных характеристик, пролиферативной активности и числа клеток, содержащих ФТ. Как известно, основным внутригрупповым дифференциально-диагностическим биомаркером между ПСО и РСО является доля клеток, содержащих ФТ. Однако в связи с существованием ОПТ используемая точка отсечения между ПСО и РСО, основанная на процентном содержании клеток, содержащих ФТ, является весьма условной. В работе А.А. Swanson et al. предложены 4 градации наблюдаемых деструктивных изменений цитоскелета с образованием ФТ: 1) отсутствие, 2) 1–8%, 3) 9–69% и 4) 70% клеток и более [6]. Первые три степени стратифицируются как ПСО (включая опухоли, состоящие из промежуточных клеток с содержанием ФТ менее 70%), последняя – как РСО. Трудно себе представить существование кардинальных морфофункциональных различий при присутствии ФТ в 69 или 71% клеток, что также усложняет интерпретацию и воспроизводимость среди разных патоморфологов. Тем не менее формально эти показатели имеют диагностическую значимость, свидетельствуя о наличии ПСО и РСО, требующих различного лечебного подхода.

Не исключено, что клетки ОПТ представляют собой некую серую зону между дифференцированными эозинофильными и недифференцированными хромофобными клетками, что требует отдельного изучения. В *табл. 3* представлены иммуногистохимические характеристики данного типа опухолей, входящих (согласно официальному протоколу) в состав ПСО или РСО. Как из нее следует, ОПТ могут иметь различный иммунофенотип, сходный как с ПСО, так и с РСО. Наблюдаемое увеличение доли клеток, содержащих ФТ, сопряженное со

● **Таблица 2.** Морфологические и иммуногистохимические характеристики моnogормональных соматотрофных опухолей
● **Table 2.** Morphological and immunohistochemical characteristics of monohormonal somatotrophic tumors

Тип опухоли	Объем, см ³	АТ к ГР, %	Ki-67, %	ФТ, баллы	2-й п/т СР, баллы	5-й п/т СР, баллы	Разница 2–5 п/т СР	Соотношение 2/5 п/т СР
ЭО	2,6 ± 5,9	86,7 ± 12,7	3,9 ± 2,2	1,2 ± 0,4	10,8 ± 2,3	4,4 ± 3,2	6,3 ± 2,7	3,6 ± 2,7
ОПТ	3,8 ± 5,7	73,1 ± 29,1	4,5 ± 3,4	1,9 ± 0,8	8,7 ± 3,5	5,6 ± 3,1	3,2 ± 4,9	2,5 ± 2,5
ХО	10,1 ± 11,6	36,7 ± 16,5	8,9 ± 5,4	2,9 ± 0,4	5,7 ± 3,6	6,0 ± 3,1	–0,9 ± 4,0	1,2 ± 1,2
p	$p^{1-2} = 0,48$, $p^{1-3} = 0,0149$, $p^{2-3} = 0,0094$	$p^{1-2} = 0,0129$, p^{1-3*} , p^{2-3*}	$p^{1-2} = 0,495$, $p^{1-3} = 0,0012$, $p^{2-3} = 0,0011$	$p^{1-2} = 0,0006$, p^{1-3*} , p^{2-3*}	$p^{1-2} = 0,0235$, p^{1-3*} , $p^{2-3} = 0,0013$	$p^{1-2} = 0,2059$, $p^{1-3} = 0,0916$, $p^{2-3} = 0,6163$	$p^{1-2} = 0,0176$, p^{1-3*} , $p^{2-3} = 0,0027$	$p^{1-2} = 0,1585$, $p^{1-3} = 0,0001$, $p^{2-3} = 0,0117$

Примечание. АТ – антитела; ГР – гормон роста; ФТ – фиброзные тельца; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы; ЭО – опухоли из эозинофильных клеток; ОПТ – опухоли из клеток промежуточного типа; ХО – опухоли из хромофобных клеток.

снижением абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР, а также числа функционально активных клеток, возможно, характеризует собой промежуточное состояние туморогенеза.

Клеточный состав РСО также является дополнительным диагностическим предиктором, поскольку представлен исключительно дискогезивными хромофобными клетками, существенно отличающимися от нормальных соматотрофов со слабой и очаговой позитивностью ГР [22].

В табл. 4 представлены сравнительные результаты ROC-анализа по оценке прогностической силы ФТ, цитологического состава опухоли и абсолютной (относительной) экспрессии 2-го п/т СР. Как из нее следует, молекулярные и цитологические биомаркеры обладают сходной высокой прогностической значимостью в идентификации ПСО или РСО. Различия в рецепторной экспрессии 2-го п/т СР, ассоциируемые с терапевтическим ответом на АС1, также являются известными межгрупповыми отличительными признаками. Превышение порядковых баллов по ФТ и цитологического показателя более 2,5 балла и снижение экспрессии 2-го п/т СР менее 7 баллов, разницы и соотношения между 2-м и 5-м п/т СР менее 3,5 и менее 1,3 балла соответственно указывают на присутствие РСО, лечение которой требует нетрадиционного подхода (рис. 1).

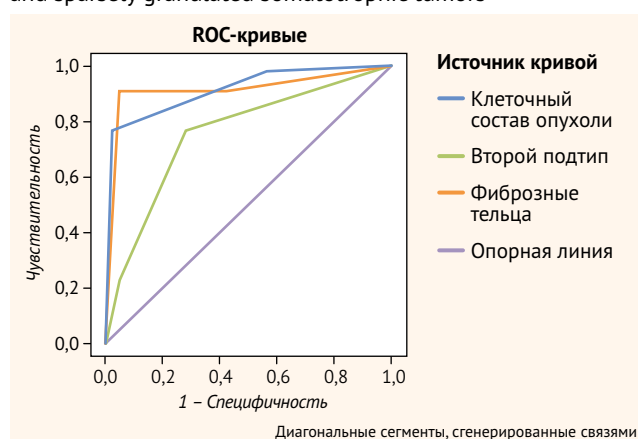
Представленные биомаркеры наряду с Ki-67 являются ведущими для выделения морфотипа СО с высоким риском агрессивного развития и рефрактерностью к традиционной МТ. Сопутствующее обнаружение низкой абсолютной (и относительной) экспрессии 2-го п/т СР

свидетельствует о низкой перспективности назначения АС1 и предпочтительном использовании АС2 или комбинированной терапии АС1 с пэгвисомантом (для поддержания антипролиферативной супрессии)¹ [13, 23, 24].

¹ Исследования взаимодействия не проводились. Следует рассмотреть вопрос о целесообразности продолжения лечения аналогами соматостатина. Применение пэгвисоманта в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения акромегалии не были тщательно изучены. См.: Somavert. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/somavert>.

● **Рисунок 1.** ROC-кривые прогностической значимости фиброзных телец, цитологического состава и 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов для разграничения между плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями

● **Figure 1.** ROC curves for the prognostic significance of fibrous bodies, cytological composition and the 2nd subtype of somatostatin receptors to distinguish between densely and sparsely granulated somatotrophic tumors



● **Таблица 3.** Различия иммунологического фенотипа клеток промежуточного типа, входящих в состав плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей

● **Table 3.** Differences in immunological phenotype of intermediate cells as part of densely and sparsely granulated somatotrophic tumors

Промежуточный тип	Пациенты, n (%)	АТ к ГР	ФТ, баллы	Экспрессия 2-го п/т СР	Разница 2-5 п/т	Соотношение 2/5 п/т	Экспрессия 5-го п/т СР
ПСО	22 (52,4%)	84,4 ± 10,6	1,6 ± 0,5	10,8 ± 2,1	5,5 ± 2,9	2,7 ± 2,0	5,3 ± 2,9
РСО	11 (24,4%)	52,1 ± 27,7	3,0 ± 0	5,3 ± 3,5	-1,5 ± 5,1	1,0 ± 1,0	7,2 ± 2,8
p	0,0086	0,0003	0,0001	0,0001	0,0003	0,0604	0,1753

Примечание. ПСО – плотногранулированные соматотрофные опухоли; РСО – редкогранулированные соматотрофные опухоли; АТ – антитела; ГР – гормон роста; ФТ – фиброзные тельца; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы.

● **Таблица 4.** Прогностическая сила показателей абсолютной и относительной экспрессии 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов для дифференциальной диагностики плотно- и редкогранулированных соматотрофных опухолей (баллы)

● **Table 4.** Predictive power of indicators of absolute and relative expression of the 2nd subtype of somatostatin receptors for the differential diagnosis between densely and sparsely granulated somatotrophic tumors (scores)

Биомаркер	AUC	95% ДИ	Se, %	Sp, %	ТО
Присутствие ФТ	0,911	0,838–0,984	91	95	2,5
Цитологический состав (ЭО (1), ОПТ (2), ХО (3) клетки)	0,910	0,846–0,974	77	97	2,5
Экспрессия 2-го п/т СР	0,797	0,703–0,891	78	73	7
Разница 2-5 п/т СР	0,812	0,723–0,901	76	78	3,5
Соотношение 2/5 п/т СР	0,782	0,685–0,878	87	67	1,3

Примечание. AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ТО – точка отсечения; ФТ – фиброзные тельца; ЭО – опухоли из эозинофильных клеток; ОПТ – опухоли из клеток промежуточного типа; ХО – опухоли из хромофобных клеток; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы.

Способы количественного определения интенсивности опухолевого сигнала для дифференциальной диагностики соматотрофных опухолей

В последние годы активно обсуждается тема применения в клинической практике показателя ОИОС на T2-ВИ в качестве предиктора морфофункциональной организации СО и чувствительности к лечению АС1 [25–27]. Предполагается, что гипоинтенсивный сигнал является маркером грануляции и указывает на присутствие ПСО, тогда как повышение интенсивности опухолевого сигнала коррелирует с числом клеток, содержащих ФТ [9, 28]. Отмечено, что ОИОС на T2-ВИ разнополярно ассоциировалась с другими морфологическими предикторами – опухолевым объемом, инвазивным характером роста, выраженностью грануляций и экспрессией 2-го п/т СР. Выделяют гипо-, изо- и гиперинтенсивный относительный опухолевый сигнал на T2-ВИ, отражающий фенотипические и терапевтические особенности соматотрофных новообразований [29]. Первые результаты внедрения количественного способа оценки ОИОС на T2-ВИ в отечественную клиническую практику представлены в работе М.Б. Анциферова и др. [30]. В табл. 5 приведены первые оригинальные сравнительные показатели количественных способов определения ОИОС у пациентов с ПСО и РСО, полученные на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ. Как из нее следует, все радиологические способы демонстрируют статистически значимые дифференциально-диагностические межгрупповые различия ОИОС, подтверждая возможность использования данных показателей для дифференциальной диагностики соматотропином и прогнозирования риска роста резидуальной опухолевой ткани, а также эффективности различных видов МТ (рис. 2).

С помощью ROC-анализа была проведена сравнительная оценка прогностической силы анализируемых показателей для дифференциальной диагностики между ПСО и РСО. Как следует из табл. 6, все модели показали очень хорошее качество, чувствительность и специфичность. При этом наиболее высокую информативность продемонстрировал способ

оценки ОИОС на (T2-T1)-ВИ ($AUC = 0,928$, Se 86%, Sp 81%). Корреляция r между средними данными на (T2-T1)-ВИ и T2-ВИ составила 0,88 ($p = 0,000$) (рис. 3).

В табл. 7 представлены результаты корреляционно-го анализа между показателями ОИОС, а также структурными характеристиками СО. Как из нее следует, наблюдается положительная корреляция между ОИОС на T2- и (T2-T1)-ВИ и порядковыми значениями морфологических

● **Таблица 5.** Сравнительные значения относительной интенсивности опухолевого сигнала у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями на T2-, T1- и (T2-T1)-взвешенных изображениях

● **Table 5.** Comparative values of relative intensity of tumor signal in patients with densely and sparsely granulated somatotrophic tumors on T2-, T1- and (T2-T1)-weighted images

Способ определения ОИОС	ПСО	PCO	p
T2-ВИ	$-16,9 \pm 19,7$	$16,0 \pm 21,2$	p^*
T1-ВИ	$12,9 \pm 13,3$	$-1,4 \pm 11,8$	0,0004
(T2-T1)-ВИ	$-29,8 \pm 23,0$	$17,5 \pm 29,6$	p^*

Примечание. ОИОС – относительная интенсивность опухолевого сигнала; ПСО – плотногранулированные соматотрофные опухоли; PCO – редкогранулированные соматотрофные опухоли; ВИ – взвешенное изображение; $p^* = 0,0000$.

● **Таблица 6.** Прогностическая сила различных способов определения относительной интенсивности опухолевого сигнала

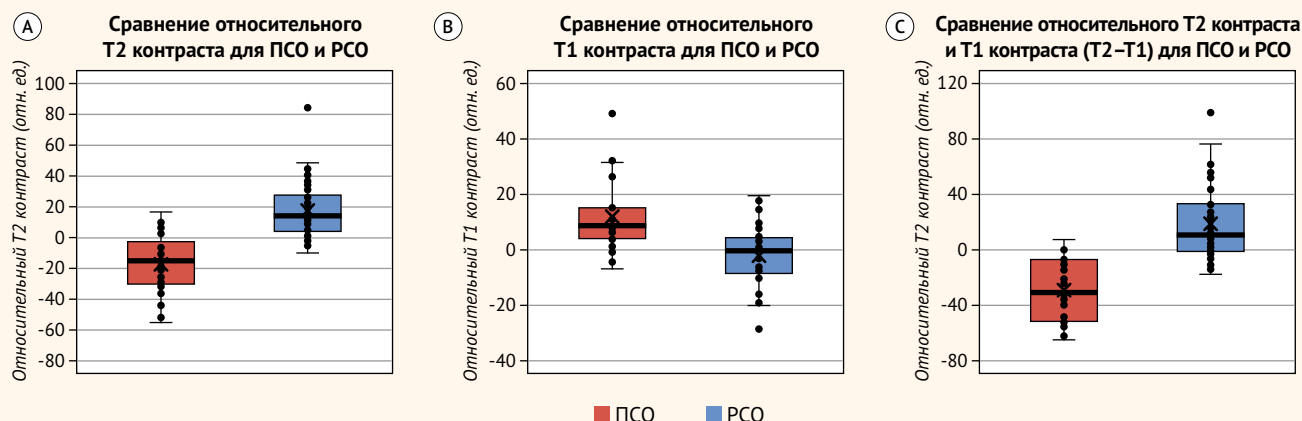
● **Table 6.** Predictive power of different methods for measuring relative intensity of tumor signal

Тип ВИ	AUC	95% ДИ	Se, %	Sp, %	ТО
(T2-T1)-ВИ	0,928	0,860–0,995	86	81	–6
T2-ВИ	0,897	0,806–0,987	97	77	–5
T1-ВИ	0,808	0,687–0,929	81	72	3,6

Примечание. ВИ – взвешенное изображение; AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ТО – точка отсечения.

● **Рисунок 2.** Различия относительной интенсивности опухолевого сигнала у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями

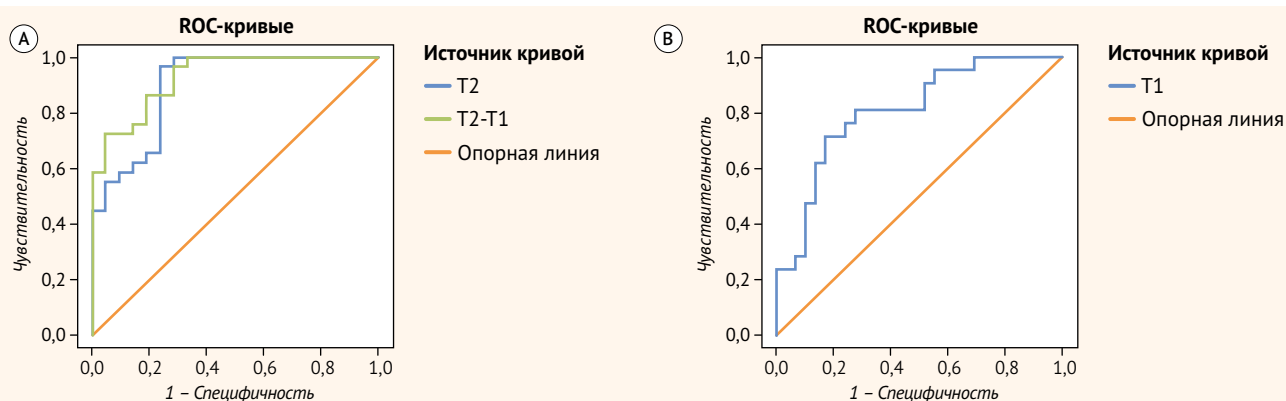
● **Figure 2.** Differences in relative intensity of tumor signal in patients with densely and sparsely granulated somatotrophic tumors



ПСО – плотногранулированные соматотрофные опухоли; PCO – редкогранулированные соматотрофные опухоли.
А – T2-взвешенное изображение; В – T1-взвешенное изображение; С – (T2-T1)-взвешенное изображение.

● **Рисунок 3.** ROC-кривые относительной интенсивности опухолевого сигнала

● **Figure 3.** ROC curves for relative intensity of tumor signal



А – Т2- и (Т2-Т1)-взвешенные изображения; В – Т1-взвешенное изображение.

● **Таблица 7.** Корреляционный анализ между относительной интенсивностью опухолевого сигнала и структурными характеристиками соматотрофных опухолей

● **Table 7.** Correlation analysis between relative intensity of tumor signal and structural characteristics of somatotrophic tumors

Тип ВИ	ПСО (1), РСО (2)	ЭО (1), ОПТ (2),ХО (3)	ФТ, баллы	2-й п/т СР, баллы	АТ к ГР, % клеток
Т2-ВИ	$r = 0,68$	$r = 0,62$	$r = 0,57$	$r = -0,51$	$r = -0,66$
p	p^*	p^*	p^*	0,0001	p^*
Т1-ВИ	$r = -0,53$	$r = -0,45$	$r = -0,55$	$r = 0,41$	$r = 0,52$
p	$p = 0,0001$	$p = 0,001$	p^*	0,0022	p^*
(Т2-Т1)-ВИ	$r = 0,74$	$r = 0,64$	$r = 0,63$	$r = -0,54$	$r = -0,69$
p	p^*	p^*	p^*	p^*	p^*

Примечание. ВИ – взвешенное изображение; ПСО – плотногранулированные соматотрофные опухоли; РСО – редкогранулированные соматотрофные опухоли; ЭО – опухоли из эозинофильных клеток; ОПТ – опухоли из клеток промежуточного типа; ХО – опухоли из хромофобных клеток; ФТ – фиброзные тельца; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы; АТ – антитела; ГР – гормон роста; $p^* = 0,0000$.

показателей, а также отрицательная корреляция с АТ к ГР и экспрессией 2-го п/т СР. Что же касается ОИОС на Т1-ВИ, то здесь видна разнополярная корреляция с учетом специфики показателя. Следует также подчеркнуть, что ОИОС на (Т2-Т1)-ВИ демонстрирует более сильную корреляцию с перечисленными показателями по сравнению с Т2-ВИ и Т1-ВИ. Возвращаясь к цитологическим различиям, следует отметить, что ЭО проявляли гипо-, ОПТ – изо-, ХО – гиперинтенсивный сигнал на Т2-ВИ и (Т2-Т1)-ВИ, что может быть использовано для дифференциальной диагностики СО и планирования лечебных мероприятий.

Таким образом, наличие корреляции между радиологическими по данным МРТ и морфологическими показателями позволяет использовать величину ОИОС на Т2- и (Т2-Т1)-ВИ в качестве неинвазивного предиктора цитологического состава СО и эффективности МТ АС1. Наличие ассоциативной связи умеренной силы свидетельствует о том, что с помощью МРТ можно не только определять объемные характеристики СО, но и прогнозировать морфофункциональный статус опухолевой ткани, включая удельную

секреторную активность, степень клеточной дифференцировки (по абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР) и выраженность деструктивных изменений (согласно процентному значению ФТ-содержащих клеток).

Прогноз отдаленной эффективности аналогов соматостатина 1-й генерации

По данным московского регистра, на эффективность супрессивного действия АС1 при проведении вторичной МТ отрицательно влияет высокая гормональная активность, большой объем и деструктивные изменения опухолевой ткани с накоплением ФТ, тогда как положительный результат лечения зависит от выраженности абсолютной или относительной (разница и соотношение 2-го и 5-го п/т СР) экспрессии 2-го п/т СР, что подтверждается результатами множественного регрессионного анализа, представленного в табл. 8. Как из нее следует, наиболее значимыми прогностическими факторами чувствительности к АС1 в анализируемой когорте пациентов (согласно AUC) являются результаты фармакотерапевтического тестирования с определением доли снижения уровня ИФР-1 (%ИФР-1) через 3 и 6 мес. от начала лечения АС1 (AUC = 0,814 и 0,818 соответственно), информативность которых превышает выраженность биомаркеров экспрессии 2-го п/т СР (AUC = 0,712), исходных уровней ГР и ИФР-1 (AUC = 0,653 и 0,65 соответственно) и резидуального объема опухоли (AUC = 0,691) (рис 4). При сравнении прогностической значимости абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т выявлена большая информативность разницы и соотношения 2-го и 5-го п/т по сравнению с абсолютным показателем экспрессии 2-го п/т, что подтверждается результатами корреляционного анализа.

Если судить об отрезных точках чувствительности/нечувствительности к АС1, то для %ИФР-1 через 3 и 6 мес. ТО составляет 69 и 54%, ИИ – 2,9, исходных уровней ГР и ИФР-1 – 14,7 и 627 нг/мл, резидуального объема опухоли – 0,56 мл, экспрессии 2-го п/т СР (IRS) – 8,5 балла, разницы 2–5 п/т СР – 3,5 балла, соотношения 2/5 п/т – 1,4 балла.

Для выявления статистически значимых маркеров, определяющих эффективность традиционной МТ, проведен множественный регрессионный анализ, в ходе которого было отмечено, что из представленных биомаркеров

● **Таблица 8.** Результаты корреляционного анализа и прогностическая ценность использованных биомаркеров чувствительности к аналогам соматостатина 1-й генерации

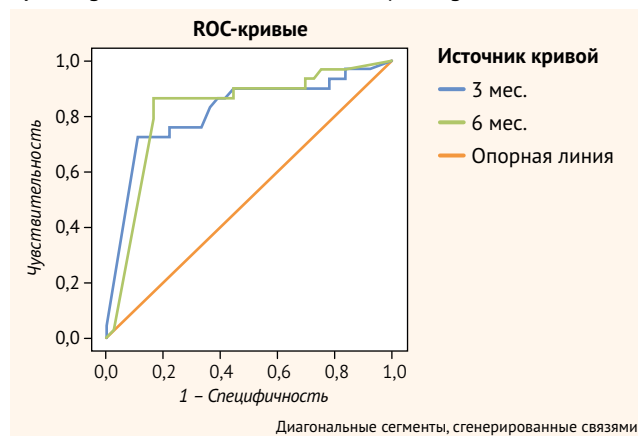
● **Table 8.** Correlation analysis results and prognostic value of the used biomarkers of sensitivity to first-generation somatostatin receptor ligands

Биомаркер	Корреляция с ИИ итог	AUC	95% ДИ	Se, %	Sp, %	ТО
ГР до МТ, нг/мл	$r = 0,27; p = 0,037$	0,653	0,505–0,802	67	60	14,7
ИФР-1 до МТ, нг/мл	$r = 0,58; p^*$	0,657	0,516–0,798	76	61	627
Резидуальный объем, см ³	$r = 0,50; p^*$	0,691	0,556–0,826	54	81	0,56
АТ к ГР	$r = -0,31; p = 0,009$	0,619	0,485–0,754	69	67	72%
2-й п/т СР, баллы	$r = -0,38; p = 0,0021$	0,700	0,573–0,826	69	65	8,5
ФТ, баллы	$r = 0,40; p = 0,0009$	0,684	0,556–0,811	71	63	2,5
Разница 2–5 п/т СР	$r = -0,49; p^*$	0,715	0,585–0,844	72	70	3,5
Соотношение 2/5 п/т СР	$r = -0,52; p^*$	0,733	0,611–0,855	76	63	1,4
%ИФР-1 через 3 мес.	$r = -0,63; p^*$	0,814	0,702–0,926	73	89	69%
%ИФР-1 через 6 мес.	$r = -0,65; p^*$	0,818	0,706–0,930	82	84	54%

Примечание. ИИ – инсулиноподобного фактора роста-1 индекс; AUC – площадь под кривой; ДИ – доверительный интервал; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ТО – точка отсечения; ГР – гормон роста; МТ – медикаментозная терапия; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; АТ – антитела; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы; ФТ – фиброзные тельца.

● **Рисунок 4.** ROC-кривые значений %ИФР-1 через 3 и 6 месяцев для прогнозирования исхода медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-й генерации

● **Figure 4.** ROC curves demonstrating %IGF-1 values at 3 and 6 months to predict the outcome of drug therapy by first-generation somatostatin receptor ligands



наибольшей прогностической значимостью, влияющей на результативность вторичной фармакотерапии АС1, обладают исходный уровень ИФР-1, резидуальный объем, %ИФР-1 через 3 и 6 мес., а также разница 2–5 п/т СР. Достоверность полученной модели: $R = 0,86$; $R^2 = 0,75$; $F(3,51) = 51,746$; $p < 0,001$ (табл. 9).

В табл. 10 представлены результаты корреляционного анализа между результатами фармакотерапевтического тестирования и иммунофенотипическими характеристиками. Как из нее следует, %ИФР-1 через 3 и 6 мес. имеет положительную корреляцию с абсолютной и относительной экспрессией 2-го п/т СР и отрицательную корреляцию с итоговой величиной ИИ, числом клеток, содержащих ФТ, и клеточным составом опухоли. Что касается результатов МТ с учетом цитологических особенностей, то при сходстве изначальных значений ИИ, максимальной

● **Таблица 9.** Прогностические факторы итоговой эффективности медикаментозной терапии аналогами соматостатина 1-й генерации

● **Table 9.** Prognostic factors for the final effectiveness of drug therapy by first-generation somatostatin receptor ligands

Фактор	beta	p
ИФР-1 до МТ	0,61	p^*
Объем резидуальной опухоли, см ³	0,40	0,0024
%ИФР-1 (6 мес.)	-0,32	p^*
Клеточный состав (ЭО, ОПТ, ХО)	0,31	0,005
%ИФР-1 (3 мес.)	-0,29	0,0434
Разница баллов 2–5 п/т СР	-0,24	0,0196

Примечание. ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; МТ – медикаментозная терапия; ЭО – опухоли из эозинофильных клеток; ОПТ – опухоли из клеток промежуточного типа; ХО – опухоли из хромофобных клеток; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы.

дозы и длительности фармакотерапии АС1 наблюдаются статистически значимые различия в чувствительности к препаратам между ЭО и ОПТ, с одной стороны, и ХО – с другой. Итоговое значение ИИ у пациентов с ЭО, ОПТ и ХО составило $0,83 \pm 0,28$; $1,0 \pm 0,36$; $1,7 \pm 0,8$ соответственно ($p^{1-2} = 0,25$, $p^{1-3} = 0,0067$, $p^{2-3} = 0,0032$). Наилучшие результаты фармакотерапевтического тестирования и длительного лечения АС1 наблюдались в группе пациентов с ЭО, что проявлялось более выраженными величинами %ИФР-1 через 3 и 6 мес. ОПТ проявляют сходные характеристики с ЭО, подтверждая правомочность их объединения в одну группу (ПСО). Тем не менее выявленные нами отличия в рецепторной экспрессии и процентном содержании клеток с ФТ по сравнению с ЭО указывают на необходимость углубленного изучения ОПТ, что согласуется с мнением других авторов [6]. Резистентность к АС1 пациентов с ХО обусловлена низкой экспрессией 2-го п/т СР,

что указывает на неправильный подбор пациентов без учета анализируемых предикторов (табл. 11). Таким образом, достижение контроля акромегалии при МТ АС1 зависит от объема и гормональной активности опухоли, абсолютной и относительной экспрессии 2-го п/т СР, выраженности деструктивных изменений и особенностей клеточного состава.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, на сегодняшний день выделяют несколько категорий взаимосвязанных биомаркеров, позволяющих с разной степенью вероятности судить об эффективности планируемого способа МТ. Клинические показатели включают возрастные и половые особенности, степень гормональной секреции, объем опухоли, выраженность инвазивного роста, локализацию и секреторную активность резидуальной ткани. Предшествующие исследования показали, что старший возраст пациентов, женский пол, небольшие размеры и гормональная активность новообразования ассоциируются с высокой вероятностью достижения контроля акромегалии на фоне лечения АС1 со снижением секреции ГР 2,5 мкг/л и менее и нормализацией уровня ИФР-1 [16]. Все вышеупомянутые признаки укладываются в терапевтический сценарий ПСО, при котором возраст пациентов при постановке диагноза старше 49 лет коррелирует с нормализацией (или снижением более 50%) уровня ИФР-1 через 3 мес. от начала МТ АС1 (AUC = 0,672, Se 57%, Sp 72%). Благоприятными для лечения гормональными показателями являются уровни ГР и ИФР-1 менее 8,8 и 461,5 нг/мл (AUC = 0,676, Se 65%, Sp 60% и AUC = 0,707, Se 65%, Sp 65% соответственно) [31–33].

В работе В. Biagetti et al. было отмечено, что у пациентов старше 65 лет суммация переменных (базального уровня ГР, пола, максимального диаметра опухоли и величины индекса массы тела) показала хорошие прогностические данные эффективности АС1 с AUC = 0,82. Показано, что исходный объем опухоли менее 1,11 см³ и максимальный диаметр до 2 см коррелируют с достижением контроля акромегалии через 6 мес. лечения АС1 в высоких дозах (AUC = 0,684, Se 65,5%, Sp 65,5% и AUC = 0,689, Se 62%, Sp 67% соответственно) [34]. При этом молодой возраст диагноза, большие размеры опухоли, высокая степень инвазии по Кноспр, низкие значения ГР-индекса, %ΔГР и %ΔИФР-1 на фоне лечения являются предикторами ПСО и низкой эффективности МТ АС1 [35, 36].

Как свидетельствуют литературные данные, степень чувствительности к АС1 и результативность МТ зависят от морфофункциональных особенностей опухолевых клеток, информацию о которых можно получить при морфологическом анализе и ИГА образцов удаленной опухолевой ткани. Традиционным маркером чувствительности к АС1 является выраженность мембранной экспрессии 2-го п/т СР. В исследовании М. Puig-Domingo et al. показана ассоциативная связь между этим показателем и степенью гормонального и опухолевого ответа через 6 мес. лечения АС1 (AUC = 0,682, Se 62%, Sp 69%) [13]. Однако имеются работы, указывающие, что у 1/2 пациентов с высокой экспрессией 2-го п/т СР наблюдается слабый ответ на лечение АС1, что, по мнению разных авторов, обусловлено низкой экспрессией АИР, наличием пострецепторных митохондриальных или иммунных нарушений [18, 37–39].

К другим морфологическим биомаркерам, указывающим на наличие ПСО и ПСО, относятся грануляционный рисунок низкомолекулярного цитокератина CAM 5.2

● **Таблица 10.** Корреляция между терапевтической чувствительностью к аналогам соматостатина 1-й генерации и иммунофенотипическими показателями опухолевых клеток

● **Table 10.** Correlation between therapeutic sensitivity to first-generation somatostatin receptor ligands and immunophenotypic parameters of tumor cells

Показатель	ИИ итог	ФТ, баллы	Клеточный состав, баллы	Число баллов 2-го п/т СР	Разница баллов 2–5 п/т СР	Соотношение баллов 2/5 п/т СР
%ИФР-1 через 3 мес.	$r = 0,63; p^*$	$r = -0,39; p = 0,002$	$r = -0,55; p^*$	$r = 0,49; p^*$	$r = 0,51; p^*$	$r = 0,47; p = 0,0001$
%ИФР-1 через 6 мес.	$r = 0,65; p^*$	$r = -0,32; p = 0,0123$	$r = -0,47; p^*$	$r = 0,33; p = 0,0103$	$r = 0,39; p = 0,0026$	$r = 0,36; p = 0,0063$
ИИ итог	–	$r = 0,40; p = 0,001$	$r = 0,57; p^*$	$r = -0,38; p = 0,002$	$r = -0,49; p^*$	$r = -0,52; p^*$

Примечание. ИИ – инсулиноподобного фактора роста-1 индекс; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ФТ – фиброзные тельца; п/т – подтип; СР – соматостатиновые рецепторы.

● **Таблица 11.** Чувствительность к аналогам соматостатина 1-й генерации у пациентов с различными опухолевыми фенотипами

● **Table 11.** Sensitivity to first-generation somatostatin receptor ligands in patients with different tumor phenotypes

Тип опухоли	ИИ исходный	%ИФР-1 через 3 мес.	%ИФР-1 через 6 мес.	ОИОС на Т2-ВИ, %	ИИ итог
ЭО	$3,1 \pm 1,0$	$64,1 \pm 12,2$	$56,6 \pm 22,2$	$-22,0 \pm 21,7$	$0,83 \pm 0,28$
ОПТ	$2,7 \pm 0,9$	$44,3 \pm 21,1$	$55,5 \pm 23,1$	$-4,3 \pm 19,7$	$1,0 \pm 0,36$
ХО	$2,7 \pm 0,9$	$34,4 \pm 25,3$	$35,2 \pm 27,9$	$17,8 \pm 22,6$	$1,7 \pm 0,8$
p	$p^{1-2} = 0,2071,$ $p^{1-3} = 0,2070,$ $p^{2-3} = 1$	$p^{1-2} = 0,0884,$ $p^{1-3} = 0,0020,$ $p^{2-3} = 0,1915$	$p^{1-2} = 0,88,$ $p^{1-3} = 0,1915,$ $p^{2-3} = 0,0138$	$p^{1-2} = 0,0434,$ $p^{1-3} = 0,0022,$ $p^{2-3} = 0,0022$	$p^{1-2} = 0,25,$ $p^{1-3} = 0,0067,$ $p^{2-3} = 0,0032$

Примечание. ИИ – инсулиноподобного фактора роста-1 индекс; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ОИОС – относительная интенсивность опухолевого сигнала; ВИ – взвешенное изображение; ЭО – опухоли из эозинофильных клеток; ОПТ – опухоли из клеток промежуточного типа; ХО – опухоли из хромофибных клеток.

и экспрессия Е-кадгерина. Для ПСО характерным является перинуклеарное расположение цитокератина, тогда как морфологическим маркером РСО является повышенное присутствие клеток (более 70%) с внутрицитоплазматической глобулярной агрегацией цитокератиновых нитей (ФТ). Изменение перинуклеарного паттерна распределения цитокератина на точечный связывают с уменьшением внутриклеточного присутствия адгезивного белка Е-кадгерина, имеющего решающее значение для закрепления цитокератиновых нитей на поверхности клетки и формирования эффективных межклеточных адгезий. Поэтому повышенное накопление в опухолевых клетках ФТ, коррелирующее со снижением образования Е-кадгерина, указывает на ослабление межклеточных связей и повышение риска инфильтративного роста [40].

Следует отметить, что по мере прогрессирующего разрушения промежуточных филаментов внутри цитоскелета происходит снижение рецепторной экспрессии и функциональной активности опухолевых клеток. Исследования, проведенные М. Marques-Pamies et al., подтвердили гетерогенную природу соматотропина и показали, что сочетанная повышенная экспрессия Е-кадгерина и 2-го п/т СР в наибольшей степени ассоциировалась с биохимическим ответом на АС1 [31]. Напротив, снижение этих показателей и избыточное присутствие (более 70%) клеток с ФТ является отражением эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), проявляющегося увеличенными размерами, агрессивным и инвазивным ростом опухоли с склонностью к рецидивированию [41].

В работе J. Gil et al. показано, что ГР-секретирующие опухоли демонстрируют гетерогенную экспрессию паттерна ЭМП-связанных генов, что частично объясняет различную чувствительность к АС1. Например, было обнаружено, что повышение экспрессии в опухолевой ткани гена *RORC*, кодирующего RAR-связанный орфанный рецептор С, ассоциируется с хорошим ответом на АС1, тогда как экспрессия гена *SNAI1* коррелирует с резистентностью к препаратам данной группы [42]. Это подчеркивает сложность прогнозирования и подбора адекватной супрессивной терапии и необходимость подключения дополнительных диагностических средств для решения этой многофакторной клинической задачи.

Представленные авторами результаты пилотного исследования по оценке ОИОС согласуются с литературными данными и подтверждают целесообразность определения интенсивности опухолевого сигнала на Т2-, Т1- и (Т2-Т1)-ВИ в клинической практике. ПСО, отличающиеся гипоинтенсивным сигналом, проявляют хорошую чувствительность к АС1, тогда как гиперинтенсивный сигнал при РСО указывает на слабую чувствительность к АС1 и хороший ответ на АС2. Избыточное присутствие ФТ, низкая экспрессия Е-кадгерина и высокая экспрессия Ki-67 также указывают на предпочтительное использование АС2 [43, 44]. Дальнейшее накопление клинических, радиологических и морфологических данных позволит оценить диагностическую значимость предложенных пороговых значений ОИОС для дифференциальной диагностики ПСО и РСО и оптимизации МТ.

Помимо ОИОС, в качестве маркера предлагается оценка коэффициента гомогенности опухоли, который вычисляется как отношение амплитуды зоны интереса аденомы к амплитуде зоны интереса референсных тканей. Отношение более 1 указывает на более однородное распределение сигнала, чем в референтной ткани, и наоборот. Данный показатель коррелирует с опухолевым объемом, гистологическим подтипом СО, величиной пролиферативного индекса, выраженностью фиброза, иммуногистохимическими показателями, маркерами гипоксии и ангиогенеза. Коэффициент однородности для прогнозирования уменьшения объема более 20% показал величину AUC = 0,810, Se 74%, Sp 82% [26].

Что касается функциональных предикторов, то в настоящее время накоплен большой список биомаркеров, ассоциированных с чувствительностью или рефрактерностью к АС1, однако их клиническое применение затруднено в связи с отсутствием валидных значений точек отсечения. Это связано с фенотипической, радиологической и молекулярной неоднородностью СО. В связи с этим наиболее адекватными являются результаты функциональных тестов и фармакотерапевтического тестирования с использованием АС1 короткого или продленного действия. Данные диагностические пробы переживают свое второе рождение, поскольку в условиях доказанной опухолевой гетерогенности они позволяют зондировать не только рецепторную экспрессию опухолевых клеток, но и интактность пострецепторных механизмов.

К функциональным тестам относятся различные варианты фармакологических проб, выявляющих степень снижения уровня ГР после внутривенного, внутримышечного или подкожного введения октреотида, сопоставляемую с результатами последующего лечения АС1, позволяющими ретроспективно определить наиболее валидные отрезные точки ГР-надира. В работе F. Gatto et al. было показано, что величина снижения уровня ГР более 83% через 6 ч после подкожного введения 100 мкг октреотида указывает на хорошую терапевтическую чувствительность к АС1 по результатам 3 мес. лечения с содержанием уровня ГР менее 2,5 нг/мл (AUC = 0,946, Se 97%, Sp 80%). Результаты ГР-надира через 2 ч после подкожного введения 100 мкг октреотида коррелировали с величиной снижения уровня ИФР-1 через 12 мес. лечения (AUC = 0,935, Se 86%, Sp 94%) [45, 46].

Следует отметить, что значимость функциональных методов трудно переоценить. Что может более достоверно обозначить эффективность, безопасность и переносимость действия препарата, чем его кратковременный прием? При этом значимое снижение уровней ГР и ИФР-1 на фоне пробы с октреотидом свидетельствует не только о высокой рецепторной экспрессии 2-го п/т СР, но и об интактности пострецепторных механизмов. Отдельным диагностическим способом является фармакотерапевтическое тестирование с оценкой результатов краткосрочного (3–6 мес.) приема АС1, которое позволяет исключить возможность получения случайных результатов и получить интегрированный биохимический и опухолевый ответ. Доказано, что 6-месячного пробного лечения АС1 в максимальных дозах

вполне достаточно для подтверждения чувствительности/резистентности к препаратам данной группы, что исключает практику многолетнего назначения неэффективного дорогостоящего препарата и нацеливает врача на необходимость проведения терапевтического маневра. Критерием хорошей чувствительности к АС1 является снижение величины ИФР-1 50% и более от исходного уровня или ее нормализация через 6 мес. лечения АС1 [35]. Фармакотерапевтическое тестирование может применяться при первичной МТ, отсутствии данных относительно рецепторного фенотипа, а также для оценки интактности пострецепторных механизмов.

При отсутствии контроля акромегалии в качестве препарата 2-й линии рекомендуется подключение пэгвисоманта [47]. Для иллюстрации эффективности проведения терапевтического маневра хотелось бы представить данные о лечении пэгвисомантом 54 больных акромегалией (26 мужчин), перенесших нерадикальную аденомэктомию и проявивших резистентность к АС1. Паспортный возраст составил $51,4 \pm 13,4$ года, возраст постановки диагноза – $41,6 \pm 12,5$ года, исходный уровень ИФР-1 – $833,4 \pm 274,5$ нг/мл, исходный ИИ – $3,21 \pm 1,17$, исходный объем опухоли – $8,98 \pm 11,58$ см³, резидуальный объем – $2,44 \pm 3,65$ см³. По данным ИГА (26 пациентов), у 22 выявлена РСО, у 4 – ПСО. У всех пациентов отмечалась низкая экспрессия 2-го п/т ($6,0 \pm 4,1$ балла) и высокая экспрессия 5-го п/т СР ($6,0 \pm 2,8$ балла), что проявлялось

слабой чувствительностью к пролонгированным препаратам АС1: %ДИФР-1 через 3 мес. составил $27,6 \pm 20,9\%$, через 6 мес. – $28,9 \pm 20,4\%$. На фоне проведенного комбинированного лечения в течение 6–45 мес. в дозе 10–30 мг уровень ИФР-1 снизился с $418,8 \pm 164,8$ до $223,6 \pm 94,0$ нг/мл (p^*), величина ИИ уменьшилась с $1,86 \pm 0,68$ до $0,97 \pm 0,39$ (p^*). Прием препарата отличался хорошей переносимостью и эффективностью. Продолженного роста резидуальной опухоли не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом гетерогенного множества вариантов СО комбинированное использование методов клинического, радиологического и морфологического обследования позволяет определить биологический сценарий опухолевого развития и прогнозировать лечебный исход. Актуальной является дальнейшая разработка неинвазивных методов диагностики, а также совершенствование прогностических моделей, основанных на современных технологических достижениях. Оптимальная маршрутизация пациентов позволит ускорить диагностический поиск и обеспечить персонализированный подход к лечению больных акромегалией.



Поступила / Received 01.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024
Принята в печать / Accepted 17.03.2024

Список литературы / References

- Asa SL, Kucharczyk W, Ezzat S. Pituitary acromegaly: not one disease. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(3):C1–C4. <https://doi.org/10.1530/erc-16-0496>.
- Lenders NF, Earls PE, Inder WJ, McCormack AI. The evolution in pituitary tumour classification: a clinical perspective. *Endocr Oncol*. 2023;3(1):e220079. <https://doi.org/10.1530/EO-22-0079>.
- Asa SL. Challenges in the Diagnosis of Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Endocr Pathol*. 2021;32(2):222–227. <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09678-x>.
- Lee CH. Pituitary Neuroendocrine Tumor: Is It Benign or Malignant? *Brain Tumor Res Treat*. 2023;11(3):173–176. <https://doi.org/10.14791/btrt.2023.0015>.
- Mete O, Wenig BM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):123–142. <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01435-8>.
- Swanson AA, Erickson D, Donegan DM, Jenkins SM, Van Gompel JJ, Atkinson JLD et al. Clinical, biological, radiological, and pathological comparison of sparsely and densely granulated somatotroph adenomas: a single center experience from a cohort of 131 patients with acromegaly. *Pituitary*. 2021;24(2):192–206. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01096-2>.
- Mete O, Asa SL. Structure, Function, and Morphology in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors: the Importance of Routine Analysis of Pituitary Transcription Factors. *Endocr Pathol*. 2020;31(4):330–336. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09646-x>.
- Liu X, Dai C, Feng M, Li M, Chen G, Wang R. Diagnosis and treatment of refractory pituitary adenomas: a narrative review. *Gland Surg*. 2021;10(4):1499–1507. <https://doi.org/10.21037/gs-20-873>.
- Akirov A, Asa SL, Amer L, Shimon I, Ezzat S. The Clinicopathological Spectrum of Acromegaly. *J Clin Med*. 2019;8(11):1962. <https://doi.org/10.3390/jcm8111962>.
- Ferrés A, Reyes L, Di Somma A, Topczewski T, Mosteiro A, Guizzardi G et al. The Prognostic-Based Approach in Growth Hormone-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET): Tertiary Reference Center, Single Senior Surgeon, and Long-Term Follow-Up. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):267. <https://doi.org/10.3390/cancers15010267>.
- Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>.
- Remba-Shapiro I, Nachtigall LB. Treatment of acromegaly with oral octreotide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;101888. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101888>.
- Puig-Domingo M, Gil J, Sampedro-Nuñez M, Jordà M, Webb SM, Serra G et al. Molecular profiling for acromegaly treatment: a validation study. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(6):375–389. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0565>.
- Ku CR, Melnikov V, Zhang Z, Lee EJ. Precision Therapy in Acromegaly Caused by Pituitary Tumors: How Close Is It to Reality? *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(2):206–216. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.206>.
- Kasuki L, Lambach E, Antunes X, Gadelha MR. Biomarkers of response to treatment in acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2024;19(1):71–80. <https://doi.org/10.1080/17446651.2023.2293107>.
- Găloiu S, Toma ID, Tănăsie DI, Bărbulescu A, Băciu I, Niculescu DA et al. High mortality risk among women with acromegaly still persists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1348972. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1348972>.
- Gil J, Marques-Pamies M, Sampedro M, Webb SM, Serra G, Salinas I et al. Data mining analyses for precision medicine in acromegaly: a proof of concept. *Sci Rep*. 2022;12(1):8979. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12955-2>.
- Berton AM, Prencipe N, Bertero L, Baldi M, Bima C, Corsico M et al. Resistance to Somatostatin Analogs in Italian Acromegaly Patients: The MISS Study. *J Clin Med*. 2022;12(1):25. <https://doi.org/10.3390/jcm12010025>.
- Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemaker J et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):525–538. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239>.
- Soukup J, Hornychova H, Manethova M, Michalova K, Michnova L, Popovska L et al. Predictive and prognostic significance of tumour subtype, SSTR1-5 and e-cadherin expression in a well-defined cohort of patients with acromegaly. *J Cell Mol Med*. 2021;25(5):2484–2492. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16173>.
- Obari A, Sano T, Ohyama K, Kudo E, Qian ZR, Yoneda A et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. *Endocr Pathol*. 2008;19(2):82–91. <https://doi.org/10.1007/s12022-008-9029-z>.
- Asa SL, Ezzat S. An Update on Pituitary Neuroendocrine Tumors Leading to Acromegaly and Gigantism. *J Clin Med*. 2021;10(11):2254. <https://doi.org/10.3390/jcm10112254>.
- Kasuki L, Gadelha MR. Innovative therapeutics in acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(6):101679. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101679>.

24. Coopmans EC, Schneiders JJ, El-Sayed N, Erler NS, Hofland LJ, van der Lely AJ et al. T2-signal intensity, SSTR expression, and somatostatin analogs efficacy predict response to pasireotide in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):595–605. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0840>.
25. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4973–4978. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0573>.
26. Kocak B, Durmaz ES, Kadioglu P, Polat Korkmaz O, Comunoglu N, Tanriover N et al. Predicting response to somatostatin analogues in acromegaly: machine learning-based high-dimensional quantitative texture analysis on T2-weighted MRI. *Eur Radiol*. 2019;29(6):2731–2739. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5876-2>.
27. Liu CX, Wang SZ, Heng LJ, Han Y, Ma YH, Yan LF et al. Predicting Subtype of Growth Hormone Pituitary Adenoma based on Magnetic Resonance Imaging Characteristics. *J Comput Assist Tomogr*. 2022;46(1):124–130. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001249>.
28. Tang Y, Xie T, Guo Y, Liu S, Li C, Liu T et al. Analysis of Diffusion-Weighted and T2-Weighted Imaging in the Prediction of Distinct Granulation Patterns of Somatotroph Adenomas. *World Neurosurg*. 2024;182:e334–e343. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.11.107>.
29. Scânteie CL, Leucuța DC, Ghervan C. The therapeutic response of somatotropinomas according to the T2-weighted signal intensity on the MRI. *Med Pharm Rep*. 2021;94(4):425–433. <https://doi.org/10.15386/MPR-1299>.
30. Анциферов МБ, Петряйкин АВ, Алексеева ТМ, Пронин ЕВ, Хоружая АН, Тамаева СМ. Современные возможности опухолю-ориентированной диагностики и лечения акромегалии. *Фарматека*. 2023;(3):78–88. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.78-88>.
31. Antsiferov MB, Petryaykin AV, Alexeeva TM, Pronin EV, Khoruzhaya AN, Tamaeva SM. Modern possibilities of tumor-oriented diagnosis and treatment for acromegaly. *Farmateka*. 2023;(3):78–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.3.78-88>.
32. Marques-Pamies M, Gil J, Jordà M, Puig-Domingo M. Predictors of Response to Treatment with First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Patients with Acromegaly. *Arch Med Res*. 2023;54(8):102924. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102924>.
33. Durmuş ET, Atmaca A, Kefeli M, Çalışkan S, Mete O, Aslan K et al. Age, GH/IGF-1 levels, tumor volume, T2 hypointensity, and tumor subtype rather than proliferation and invasion are all reliable predictors of biochemical response to somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly: A clinicopathological study. *Growth Horm IGF Res*. 2022;67:101502. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2022.101502>.
34. Tomasik A, Stelmachowska-Banaś M, Maksymowicz M, Czajka-Oraniec I, Racziewicz D, Zieliński G et al. Clinical, hormonal and pathomorphological markers of somatotroph pituitary neuroendocrine tumors predicting the treatment outcome in acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:957301. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.957301>.
35. Biagetti B, Iglesias P, Villar-Taibo R, Moure MD, Paja M, Araujo-Castro M et al. Factors associated with therapeutic response in acromegaly diagnosed in the elderly in Spain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:984877. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.984877>.
36. Giustina A, di Filippo L, Uygun MM, Frara S. Modern approach to resistant acromegaly. *Endocrine*. 2023;80(2):303–307. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03317-7>.
37. Pronin VS, Antsiferov MB, Alexeeva TM, Pronin EV. Using a Precision Approach to Optimize the Drug Therapy of Patients With Acromegaly Syndrome. In: Ahmad M (ed.). *The Pituitary Gland – An Overview of Pathophysiology and Current Management Techniques*. London: IntechOpen; 2023, pp. 25–44. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1001376>.
38. Ezzat S, Caspar-Bell GM, Chik CL, Denis MC, Domingue ME, Imran SA et al. Predictive markers for postsurgical medical management of acromegaly: a systematic review and consensus treatment guideline. *Endocr Pract*. 2019;25(4):379–393. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0500>.
39. Ezzat S, Wang R, Pintilie M, Asa SL. FGFR4 polymorphic alleles modulate mitochondrial respiration: A novel target for somatostatin analog action in pituitary tumors. *Oncotarget*. 2017;8(2):3481–3494. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13843>.
40. Chiloire S, De Marinis L. The immune microenvironment in somatotropinomas: from biology to personalized and target therapy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(2):283–295. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09782-1>.
41. Fougner SL, Lekva T, Borota OC, Hald JK, Bollerslev J, Berg JP. The expression of E-cadherin in somatotroph pituitary adenomas is related to tumor size, invasiveness, and somatostatin analog response. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2334–2342. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2197>.
42. Nishioka H, Haraoka J, Akada K. Fibrous bodies are associated with lower GH production and decreased expression of E-cadherin in GH-producing pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(6):768–772. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01921.x>.
43. Gil J, Marques-Pamies M, Vallasi E, García-Martínez A, Serra G, Hostalot C et al. Implications of Heterogeneity of Epithelial-Mesenchymal States in Acromegaly Therapeutic Pharmacologic Response. *Biomedicines*. 2022;10(2):460. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020460>.
44. Gliga MC, Tătăranu LG, Popescu M, Chinezu L, Pașcanu MI. Immunohistochemical evaluation of biomarkers with predictive role in acromegaly: a literature review. *Rom J Morphol Embryol*. 2023;64(1):25–33. <https://doi.org/10.47162/RJME.64.1.03>.
45. Alhambra-Expósito MR, Ibáñez-Costa A, Moreno-Moreno P, Rivero-Cortés E, Vázquez-Borrego MC, Blanco-Acevedo C et al. Association between radiological parameters and clinical and molecular characteristics in human somatotropinomas. *Sci Rep*. 2018;8(1):6173. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24260-y>.
46. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, Kros JM, Waaijers M, Sprij-Mooij D et al. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):E66–E71. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2609>.
47. Wang L, He X, Lu L, Chen L, Peng C, Shao C, Ge R. Clinicopathological Analysis of Densely and Sparsely Granulated Somatotroph Tumors of Pituitary. *World Neurosurg*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.02.115>.
48. Gadelha MR, Kasuki L. Refractory somatotroph adenomas. *Pituitary*. 2023;26(3):266–268. <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01324-5>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, А.В. Петряйкин, А.М. Лапшина, Л.С. Урусова

Написание текста – Е.В. Пронин, В.С. Пронин

Сбор и обработка материала – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, Т.М. Алексеева, А.Н. Хоружая, С.М. Тамаева

Обзор литературы – Е.В. Пронин, В.С. Пронин

Анализ материала – Е.В. Пронин, В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, А.В. Петряйкин, А.М. Лапшина, Л.С. Урусова

Статистическая обработка – Е.В. Пронин, В.С. Пронин

Редактирование – М.Б. Анциферов, В.С. Пронин, А.В. Петряйкин, А.М. Лапшина

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Пронин

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov

Study concept and design – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov, Alexey V. Petraikin, Anastasia M. Lapshina,

Liliya S. Urusova

Text development – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin

Collection and processing of material – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Tatiana M. Alexeeva, Anna N. Khoruzhaya, Safi M. Tamaeva

Literature review – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin

Material analysis – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin, Mikhail B. Antsiferov, Tatiana M. Alexeeva, Alexey V. Petraikin, Anastasia M. Lapshina,

Liliya S. Urusova

Statistical processing – Evgeny V. Pronin, Vyacheslav S. Pronin

Editing – Mikhail B. Antsiferov, Vyacheslav S. Pronin, Alexey V. Petraikin, Anastasia M. Lapshina

Approval of the final version of the article – Evgeny V. Pronin

Информация об авторах:

Пронин Евгений Вячеславович, врач-эндокринолог высшей категории эндокринологического отделения для взрослых, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>; r-wp@mail.ru

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>; vspronin@yandex.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по эндокринологии, президент, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; antsiferov@rambler.ru

Петрайкин Алексей Владимирович, д.м.н., врач-рентгенолог, ведущий научный сотрудник, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>; alexeypetraikin@gmail.com

Алексеева Татьяна Марковна, врач-эндокринолог высшей категории, заведующая эндокринологическим отделением для взрослых, Эндокринологический диспансер; 119034, Россия, Москва, ул. Пречистенка, д. 37, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>; mamamarka@yandex.ru

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н., врач-патологоанатом, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 115478, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>

Урусова Лилия Сергеевна, к.м.н., руководитель референс-центра патоморфологических и иммуногистохимических методов исследований, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 115478, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

Хоружая Анна Николаевна, врач-рентгенолог, младший научный сотрудник, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4857-5404>; a.khoruzhaya@npcmr.ru

Тамаева Сафи Мухтаровна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0006-4140-0942>; safitamaeva@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeny V. Pronin, Endocrinologist of the Highest Category of the Endocrinological Department for Adults, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>; r-wp@mail.ru

Vyacheslav S. Pronin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Endocrinology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>; vspronin@yandex.ru

Mikhail B. Antsiferov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Specialist of the Moscow Department of Health in Endocrinology, President, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; antsiferov@rambler.ru

Alexey V. Petraikin, Dr. Sci. (Med.), Radiologist, Leading Researcher, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>; alexeypetraikin@gmail.com

Tatiana M. Alexeeva, Endocrinologist of the Highest Category of the Endocrinological Department for Adults, Endocrinological Dispensary; 37, Bldg. 1, Prechitenka St., Moscow, 119034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>; mamamarka@yandex.ru

Anastasia M. Lapshina, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>

Liliya S. Urusova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Reference Center for Pathomorphological and Immunohistochemical Research Methods, National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>

Anna N. Khoruzhaya, Radiologist, Junior Researcher, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4857-5404>; a.khoruzhaya@npcmr.ru

Safi M. Tamaeva, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-4140-0942>; safitamaeva@yandex.ru

Функциональный гипогонадизм у мужчин: основные причины и нейроэндокринные механизмы его развития

В.В. Салухов[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

С.В. Айсаева, <https://orcid.org/0009-0006-5845-1674>

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Современные представления о гипогонадизме у мужчин претерпевают существенную трансформацию. Концепция функционального гипогонадизма, которая сегодня находит все большую поддержку среди экспертного сообщества, базируется на обратимости симптоматической гипотестостеронемии после устранения причинного фактора или заболевания у мужчины с неповрежденной гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГПГ) системой. Функциональный гипогонадизм у мужчин встречается все чаще, что обусловлено его ассоциацией с такими неинфекционными пандемиями, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, и другой коморбидной патологией. С другой стороны, и возрастной гипогонадизм отвечает критериям функционального гипогонадизма, поскольку, как установлено, именно накопление возраст-ассоциированных сопутствующих заболеваний определяет решающий вклад в снижение тестостерона у стареющих мужчин. Кроме того, чрезмерная физическая активность, резкое сокращение потребления калорий, высокая психоэмоциональная нагрузка, травмы, операции и прием некоторых лекарственных препаратов также могут стать причинами функционального гипогонадизма. Несмотря на широкий диапазон и гетерогенность заболеваний и состояний, лежащих в основе функционального гипогонадизма, механизмы, определяющие его развитие, довольно схожи, поскольку в большинстве случаев этот андрогенодефицит является вторичным гипогонадотропным (центральным), существенно реже встречается первичный или смешанный варианты. Таким образом, в патогенезе функционального гипогонадизма задействовано множество разнообразных биологических путей, описание которых на основе подробного анализа литературы стало содержанием обзора. Особое внимание в статье уделено эволюционному значению феномена функционального гипогонадизма, адаптированной классификации его причин, а также описанию достижений отечественной школы исследователей, изучавших влияние острых состояний и экстремальных воздействий на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему мужчин.

Ключевые слова: тестостерон, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, травмы, относительный энергетический дефицит, гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось

Для цитирования: Салухов ВВ, Айсаева СВ. Функциональный гипогонадизм у мужчин: основные причины и нейроэндокринные механизмы его развития. *Медицинский совет*. 2024;18(6):112–123. <https://doi.org/10.21518/ms2024-210>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional hypogonadism in men: key causes and neuroendocrine mechanisms of its development

Vladimir V. Salukhov[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Svetlana V. Aisaeva, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, natarovalana@gmail.com

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Modern concepts of hypogonadism in men are undergoing significant transformation. The concept of functional hypogonadism, which is gaining increasing support among expert communities today, is based on the reversibility of symptomatic hypotestosteronemia after eliminating the causal factor or disease in men with an intact hypothalamic-pituitary-gonadal system. This makes the diagnosis of functional hypogonadism an exclusion diagnosis of organic hypogonadism, which can be congenital (genetic) or acquired (destructive or structural) irreversible disorder occurring at any level of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Functional hypogonadism in men is becoming more common, attributed to its association with non-infectious pandemics such as obesity, type 2 diabetes, and other comorbid pathologies. Additionally, age-related hypogonadism meets the criteria of functional hypogonadism, as accumulating age-associated comorbidities have been shown to play a significant role in testosterone decline in aging men. Moreover, excessive physical activity, drastic calorie restriction, high psycho-emotional stress, injuries, surgeries, and the use of certain medications can also be causes of functional hypogonadism. Despite the wide range and heterogeneity of diseases and conditions underlying functional hypogonadism, the mechanisms driving its development are quite similar since in most cases, this androgen deficiency is secondary hypogonadotropic (central). However, in some cases, functional hypogonadism can be primary or mixed. Therefore, understanding the pathogenesis of functional hypogonadism is crucial as it involves a variety of biological pathways depending on the etiological factor or disease, which is detailed through a literature review. The article pays special attention to the evolutionary significance of the phenomenon of functional hypogonadism, an adapted classification of its causes, and describes the achievements of Russian researchers who have studied the impact of acute conditions and extreme influences on the hypothalamic-pituitary-gonadal system in men.

Keywords: testosterone; obesity, type 2 diabetes, injuries; relative energy deficiency, hypothalamic-pituitary-gonadal axis

For citation: Salukhov VV, Aisaeva SV. Functional hypogonadism in men: key causes and neuroendocrine mechanisms of its development. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):112–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-210>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Роль андрогенов в организме человека многогранна. Тестостерон – основной половой стероид мужчин, главная задача которого состоит в регулировании и поддержании репродуктивной функции. Однако, являясь анаболическим гормоном, тестостерон оказывает множественное воздействие на организм, участвуя в регуляции репаративных и пластических процессов в организме, воздействуя на метаболизм углеводов, липидов и белков. В головном мозге он стимулирует либидо и напористость, ассоциирован с процессом познания и функционирования памяти. Существуют убедительные доказательства снижения настроения при гипогонадизме и протективного действия тестостерона при тревоге и депрессии. Также описаны результаты влияния терапии тестостероном на социальное поведение мужчин и принятие ими решений в различных ситуациях. Помимо этого, тестостерон оказывает влияние на развитие костей, рост мышечной ткани, процессы липогенеза и стимулирует эритропоэз. В коже он поддерживает выработку коллагена, стимулирует рост волос и выработку кожного сала. В сердце оказывает позитивное влияние на сердечный выброс и коронарный и периферический кровоток, уменьшает интервал QTc и реперфузионное повреждение. Таким образом, в значительной степени мужское здоровье в широком диапазоне проявлений определяется уровнем тестостерона [1].

В основе саморегуляции гипофиз-гонадной системы лежит принцип обратной связи, впервые открытый русским ученым М.М. Завадовским. Гипоталамус вырабатывает гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ), который секретируется в порталный кровоток пульсовыми волнами каждые 60–120 мин.

ГнРГ находится под мощным стимулирующим влиянием ксипептина, который выделяется в нейронах KNDy в дугообразном ядре медиобазального гипоталамуса и через свой рецептор KISS-1R реализует выброс ГнРГ. Нейрокинин В и лептин участвуют в активации передачи сигналов ксипептина на KISS-1R, а динорфин, также вырабатываемый в нейронах KNDy, напротив, эту передачу блокирует.

ГнРГ, воздействуя на переднюю долю гипофиза, приводит к выработке лютеинизирующего гормона (ЛГ). По современным представлениям, в системе регуляции имеется и механизм отрицательной обратной связи, где только эстрадиол, но не тестостерон обеспечивает выброс ЛГ при определенных патофизиологических условиях, например при кастрации или гипогонадизме [2]. В свою очередь клетки Лейдига в яичках отвечают на действие ЛГ выработкой тестостерона в количестве 5–10 мг ежедневно. Тестостерон синтезируется из холестерина через несколько

промежуточных метаболитов, включающих дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и андростендион. Большая часть тестостерона в системном кровотоке связана с транспортными белками: около 40% имеет прочно связь с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и 58% – слабую связь с альбумином. Таким образом, только около 2% циркулирующего тестостерона являются биодоступным для реализации его основных функций. В тканях-мишенях с участием фермента 5-альфа-редуктазы около 5–10% тестостерона превращаются в более активный метаболит дигидротестостерон (ДГТ).

Нарушения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе описывает классификация, которая этиологически разделяет гипогонадизм мужчин на первичную, вторичную и смешанную форму. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм возникает в связи с нарушением функции тестикул вследствие дефекта ткани самих яичек. В патогенезе развития вторичного (гипогонадотропного или центрального) гипогонадизма выделяют нарушение структуры гипофиза, снижение его гонадотропной функции или поражение гипоталамических центров, регулирующих деятельность гипофиза. Если нарушена как гипоталамо-гипофизарная функция, так и функция яичек и/или наблюдается нечувствительность рецепторного аппарата, то такой гипогонадизм является смешанным.

В 2017 г. М. Гроссманн и А. Мацумото предложили новую классификацию гипогонадизма взрослых мужчин, различающую органический и функциональный гипогонадизм [3]. В соответствии с этим классификационным подходом «органический» (или классический) гипогонадизм представляет собой необратимую форму гипогонадизма, вызванную врожденным (генетическим) или приобретенным (деструктивным или структурным) нарушением, возникающим на любом уровне ГГГ-оси [4, 5], которое подразумевает традиционную терапию (например, гонадотропинами или тестостероном). «Функциональный» гипогонадизм возникает в отсутствие установленной органической патологии в ГГГ-системе и является потенциально обратимым нарушением после устранения воздействующей причины. Другими словами, функциональный гипогонадизм является диагнозом исключения органических причин гипогонадизма.

Таким образом, гипогонадизм у мужчин представляет собой клинко-биохимический синдром, связанный с постоянной или временной неспособностью гонад вырабатывать физиологические концентрации тестостерона и/или нечувствительностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, оказывающий негативное влияние на органы и системы, а также качество жизни.

В настоящее время патофизиологические механизмы развития органического гипогонадизма достаточно

подробно изучены, однако причины функционального гипогонадизма остаются предметом оживленной научной дискуссии.

Чаще всего подобного рода нарушения происходят на фоне воздействия эндогенных или экзогенных модифицируемых факторов [6]. К основным причинам функционального снижения продукции тестостерона можно отнести ожирение и метаболический синдром в целом, наличие сопутствующих острых и хронических заболеваний, опосредованно влияющих на синтез тестостерона, прием лекарственных средств, влияющих на его продукцию, интенсивное воздействие физических факторов, таких как вибрация, излучение, шум, температура, а также нарушение сна, интенсивные физические и психоэмоциональные нагрузки и др. (рис. 1).

По мнению некоторых ученых, к функциональному гипогонадизму также можно отнести возрастной андрогенодефицит, поскольку существует немалое количество мужчин старше 80 лет с нормальным уровнем тестостерона и адекватно функционирующей ГГГ-системой [7]. Так, в Европейском исследовании мужского старения (EMAS) было обнаружено, что решающий вклад в возрастное снижение уровня тестостерона определяет не биологическое старение как таковое, а скорее накопление

возраст-ассоциированных сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа и др., приводящих к подавлению секреции ЛГ [8].

Как для органического гипогонадизма, так и для функционального важное значение имеет дифференциальный диагноз между первичным и вторичным гипогонадизмом (табл.).

Большинство случаев ФГГ следует отнести к вторичному или смешанному гипогонадизму с низкими или низкормальными значениями лютеинизирующего гормона. Однако встречается, хотя и нечасто, и первичный ФГГ с повышенным уровнем ЛГ у пожилых мужчин (>70 лет), особенно в сочетании с сопутствующими заболеваниями [4].

Целью настоящего обзора станет освещение наиболее распространенных состояний, которые приводят к функциональному гипогонадизму у мужчин, а также механизмов, которые это определяют.

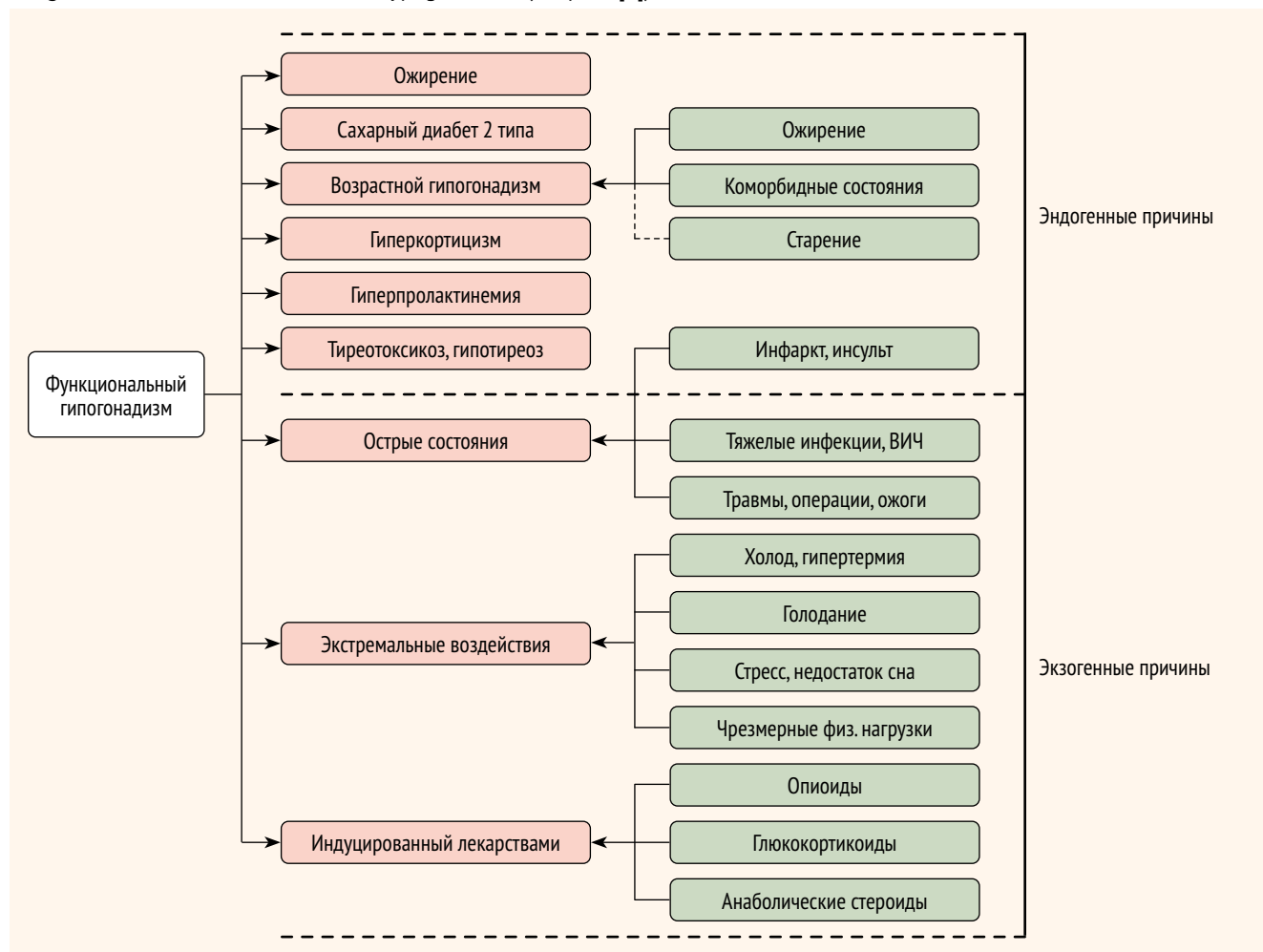
ЭНДОГЕННЫЕ МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ

Ожирение

Ожирение, помимо метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, не только может вызывать ФГГ, но и является одной из ведущих его причин.

● **Рисунок 1.** Основные причины функционального гипогонадизма (адаптировано из[9])

● **Figure 1.** Main causes of functional hypogonadism (adapted [9])



- **Таблица.** Заболевания и состояния, вызывающие различные формы функционального гипогонадизма (адаптировано из [10])
- **Table.** Diseases and conditions causing various forms of functional hypogonadism (adapted from [10])

Форма функционального гипогонадизма	Заболевания и состояния
Первичный	• Старение • Лекарственно-индуцированные: кетоконазол, аминоглютетимид, митотан, метирапон • Хронические системные заболевания • Органная недостаточность • Алкоголь
Вторичный	• Острое или критическое заболевание • Лекарственно-индуцированные: опиоиды, глюкокортикоиды, андрогены/анаболические андрогенные стероиды, аналоги ГнРГ, ципротерона ацетат, психотропные препараты, вызывающие гиперпролактинемию • Недоедание, чрезмерные физические нагрузки • ВИЧ/СПИД • Злоупотребление каннабиноидами • Ожирение, СД2, сопутствующие заболевания, обструктивное апноэ сна
Резистентность к андрогенам/снижение биологической активности тестостерона	• Лекарственно-индуцированная блокада андрогеновых рецепторов: стероидный антиандроген (например, ципротерона ацетат, спиронолактон), нестероидный антиандроген (например, флутамид, бикалутамид, нилутамид) • Лекарственно-индуцированная блокада активности 5α-редуктазы: финастерид, дутастерид • Повышенное содержание глобулина, связывающего половые гормоны

Это доказывает распространенность гипогонадизма у лиц с морбидным ожирением (ИМТ > 40 кг/м²), которая достигает 75%. Влияние ожирения на уровень тестостерона реализуется через несколько механизмов, которые в основном связаны с избыточным количеством жировой ткани, в т. ч. висцерального жира, а также с нарушением ее свойств [10].

I. **Прямое воздействие жировой ткани.** Тестостерон, являясь липофильной молекулой, задерживается в жировом депо, что в случае ожирения приводит к снижению его концентрации в системном кровотоке. Так, адипоциты из подкожной жировой ткани у мужчин с ожирением имеют более высокие концентрации внутриклеточного тестостерона по сравнению с адипоцитами, полученными от худощавых мужчин [11]. Кроме того, жировая ткань у лиц с ожирением демонстрирует увеличение экспрессии ароматазы, которая пропорциональна жировой массе тела и преобразует тестостерон в эстрогены. Повышенное содержание эстрогенов, в свою очередь, снижает амплитуду пульсирующего выброса ЛГ и может напрямую усиливать липогенез и увеличивать подкожный, эктопический и висцеральный жир. Таким образом, избыточное количество дисфункциональной жировой ткани может напрямую участвовать в андрогенной депривации за счет удаления тестостерона из системного кровотока, а также за счет его превращения в эстрадиол и косвенно за счет уменьшения стимуляции синтеза тестостерона гипоталамусом [12].

II. **Эффекты адипокинов.** При ожирении увеличивается производство адипокинов из жировой ткани, важнейшим из которых является лептин. Лептин, высвобождаемый из адипоцитов, соизмерим с объемом жировой ткани, выступая полезным биомаркером резерва жира в организме, что обеспечивает важный периферический сигнал к нормальному функционированию репродуктивной ГГГ-оси. Однако повышенная секреция лептина при большом объеме жира приводит к дисфункции ГГГ-оси, дефициту андрогенов, снижению количества сперматозоидов и их подвижности [13].

По-видимому, лептин регулирует функционирование ГГГ системы как через опосредованный контроль нейронов гипоталамуса, с другой стороны, если его уровень превышает определенный порог, он подавляет и функцию гонад. В частности, повышенный уровень лептина способен подавлять экспрессию гена кисспептина-1 и его рецепторов в дугообразных ядрах гипоталамуса, что снижает продукцию кисспептина и приводит к ингибированию секреции ГнРГ с последующим снижением стероидогенеза на уровне яичка и развитием гипогонадного состояния [14].

Существенна и роль адипонектина, снижение которого при ожирении задокументировано в многочисленных исследованиях. Так, применение адипонектина в высоких дозах стимулировало пролиферацию и выживаемость клеток в семенниках мышей, усиливало транспорт энергетических субстратов, напротив, блокада адипонектиновых рецепторов AdipoR2 приводила к увеличению ожирения и вызывала атрофию семенных канальцев и аспермию [15]. Учитывая эти результаты, можно заключить, что адипонектин необходим для поддержания эугонадного состояния, а снижение его секреции, обычно наблюдаемое при дисфункциональной жировой ткани, способствует гипоандрогении.

III. **Влияние метавоспаления.** Ожирение сопровождается низкоинтенсивным воспалением (метавоспалением), которое характеризуется избыточной продукцией таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α , главным образом из висцеральной жировой ткани. Накапливающиеся данные указывают на то, что перепроизводство медиаторов воспаления ассоциировано со снижением уровня тестостерона, а введение провоспалительных цитокинов или эндотоксинов мужчинам или обработка клеток Лейдига в культуре провоспалительными цитокинами снижают выработку тестостерона [16].

Ингибирующее влияние провоспалительных цитокинов на репродуктивную ось обусловлено снижением чувствительности нейронов гипоталамуса к кисспептину через подавление экспрессии генов рецепторов кисспептина (KISS1R). Значение возникающей при этом резистентности к кисспептину, приводящей к уменьшению продукции ГнРГ, косвенно подтверждается исследованием, при котором введение экзогенного кисспептина-54 здоровым мужчинам стимулировало значительное повышение концентраций ЛГ, ФСГ и тестостерона в сыворотке крови [17].

IV. **Влияние оксидативного стресса.** Увеличение жировой ткани требует не только развития коллатерального кровотока, но и неоваскуляризации, обеспечивающих

адекватное кровоснабжение. При несоответствии скорости ее увеличения с достаточным усилением кровотока может возникнуть гипоксия жировой ткани, которая создаст предпосылки для развития оксидативного стресса с генерацией активных форм кислорода (АФК), приводящих к ее дисфункции. Интенсивный оксидативный стресс, АФК могут нарушать работу митохондрий в клетках Лейдига, что, в свою очередь, может влиять на стероидогенный каскад, определяя снижение выработки тестостерона и бесплодие [18].

Кроме того, избыточная генерация АФК может способствовать развитию ФГГ через усиление секреции кортизола, который, в свою очередь, обладает ингибирующим влиянием на секрецию ЛГ гипофизом, тем самым снижая выработку тестостерона клетками Лейдига [19].

V. Влияние на глобулин, связывающий половые гормоны. Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), – это гликопротеин, играющий ключевую роль в перекрестных связях между метаболическими нарушениями и дефицитом тестостерона. Действительно, мужчины с избыточной массой тела и ожирением, как правило, имеют более низкие концентрации ГСПГ по сравнению с худощавыми субъектами. Это обусловлено наличием гиперинсулинемии, нередко сопровождающей висцеральное ожирение, которая может снижать выработку ГСПГ печенью [20]. Более того, многие данные свидетельствуют о том, что продукция ГСПГ подавляется провоспалительными цитокинами, уровни которых значительно повышены у пациентов с ожирением. Это снижение ГСПГ может привести к временному повышению уровня свободного тестостерона, что способствует еще большему увеличению активности ароматазы с усилением работы тестостерон-эстрадиолового шунта. Повышение содержания эстрадиола по отрицательной обратной связи подавляет ГГГ-систему, что в конечном итоге приводит к снижению уровня как общего, так и свободного тестостерона [12].

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что ожирение приводит к дисфункции ГГГ-системы, одновременно формируя порочный круг, в котором увеличение количества жировой ткани снижает выработку тестостерона, определяя тем самым дальнейшее накопление жировой ткани.

Подтверждением решающего значения ожирения в развитии ФГГ является серьезная доказательная база о коррекции андрогенодефицита модификацией образа жизни со снижением массы тела. Проведенный G. Corona et al. метаанализ показал, что соблюдение диеты и бариатрическое хирургическое лечение приводят к значимому повышению уровня как общего, так и свободного тестостерона [21]. Аналогичные результаты демонстрирует и другое исследование, включившее 3 369 мужчин в возрасте 40–79 лет с сопутствующим ожирением. На фоне нормализации массы тела у 42,9% мужчин со вторичным гипогонадизмом отмечалось повышение уровня тестостерона до эугонадных показателей [22]. При продленной оценке данных в исследовании EMAS снижение ИМТ > 15% от исходного было связано с достоверным увеличением уровня общего и свободного тестостерона [7].

Сахарный диабет

Сахарный диабет, прежде всего 2-го типа (СД2), представляет собой одну из важнейших детерминант ФГГ [23]. Значительное количество исследований показывает, что СД2, особенно плохо контролируемый, может определять нарушения в структуре гонад (дегенеративные и апоптотические изменения), а также в синтезе ГнРГ [24].

Действительно, инсулин, наряду с лептином и другими гормонами, регулирует работу ГГГ-оси, стимулируя секрецию ГнРГ через повышение экспрессии ксипептина и его рецепторов в дугообразных ядрах гипоталамуса. Следовательно, как инсулинопения, так и инсулинорезистентность, которая изменяет активность рецепторов инсулина в головном мозге, могут приводить к центральному функциональному гипогонадотропному гипогонадизму. Это показано в клинических исследованиях и работах с экспериментальными моделями, где установлено, что низкий уровень лептина (у пациентов в каталитическом состоянии при выраженной декомпенсации СД) и низкий уровень инсулина, либо достаточные его значения в условиях инсулинорезистентности ингибируют экспрессию ксипептина в центральной нервной системе [25]. Кроме того, токсическое действие хронической гипергликемии на нейроны гипоталамуса выступает еще одним вероятным механизмом снижения секреции ГнРГ [26].

Сравнительная оценка нарушений ГГГ-системы у мужчин с СД1 и СД2 проводилась в крайне ограниченном числе исследований с относительно небольшими и крайне гетерогенными когортами. Эти попытки дали неоднозначные и плохо воспроизводимые результаты. Во многом остается неясным воздействие патофизиологических звеньев сахарного диабета на состояние гонад, а также характеристики спермы, включая оценку подвижности сперматозоидов у мужчин с СД1 и СД2 [27].

Следует подчеркнуть, что правильный образ жизни в сочетании с адекватным фармакологическим контролем представляет собой основу сохранения репродуктивного здоровья у больных СД, однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволят детализировать влияние сахарного диабета на ГГГ-ось.

Возрастной гипогонадизм

По данным крупных исследований, уровень общего тестостерона начиная с 30 лет снижается на 0,5–1,5% в год, а темп снижения свободного тестостерона достигает 2–3% в год [28]. Разница между снижением общего и свободного тестостерона объясняется возрастным увеличением циркулирующей концентрации ГСПГ, что снижает долю свободного тестостерона.

Вместе с тем объединение данных трех различных этапов Массачусетского исследования мужского старения (MMAS) указывает на то, что, помимо старения, ожирение и некоторые хронические сопутствующие заболевания сами по себе нарушают функционирование ГГГ-системы, приводя к развитию первичного, но чаще вторичного гипогонадизма у мужчин старшей возрастной группы [29].

Исследование European Male Ageing Study (EMAS) во многом подтвердило эти выводы. При обследовании

около 3,5 тыс. мужчин в возрасте от 40 до 79 лет распространенность гипогонадизма составила 23,3%; из них у 85,5% мужчин был выявлен вторичный гипогонадизм, распространенность которого с возрастом существенно не увеличивалась [30]. Это позволило сделать вывод, что в реальности снижение тестостерона у стареющих мужчин проявляется как совокупный эффект старения, ожирения и накапливающейся коморбидной патологии.

Некоторые медицинские сообщества с учетом потенциальной обратимости вторичного гипогонадизма, обусловленного ожирением, СД2 и другими сопутствующими заболеваниями, предлагают интерпретировать подобные нарушения как функциональный гипогонадизм [4]. Вместе с тем в ряде случаев нельзя отрицать формирование в процессе старения возрастной первичной тестикулярной недостаточности, имеющей необратимый и, таким образом, органический характер [31]. К ее причинам можно отнести возрастную клеточную дегенерацию, снижение количества функциональных клеток Лейдига, атеросклероз артериального сосудистого русла яичек. Разделяющим критерием при общем тестостероне ≤ 12 нмоль/л, позволяющим выделить первичный гипогонадизм, согласно данным EMAS, является концентрация ЛГ $\geq 9,4$ МЕ/л, в то время как сниженное или низконормальное содержание ЛГ определяет вторичный гипогонадизм [32].

Эксперты EMAS предложили классифицировать мужчин с «компенсированным гипогонадизмом» (субклиническим – по аналогии с заболеваниями щитовидной железы), имеющих нормальное содержание общего тестостерона ($\geq 12,1$ нмоль/л) и повышенный уровень ЛГ ($\geq 9,4$ МЕ/л). Таких пациентов в EMAS было выявлено 10%, и они характеризовались более высоким риском (в 16 раз) прогрессирования в первичный гипогонадизм по сравнению с эугонадными лицами [33].

Тем не менее современные данные о долгосрочном клиническом значении компенсированного (субклинического) гипогонадизма немногочисленны, что делает целесообразным наблюдение за этими пациентами и изучение перспектив предложенного подхода.

ЭКЗОГЕННЫЕ МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ

Острые состояния и экстремальные воздействия

Среди наших соотечественников основоположником научного направления, посвященного изучению изменениям гипоталамо-гипофизно-гонадной системы здоровых мужчин при воздействии различных экстремальных факторов, явился профессор Д. Шурыгин, который более полувека назад в Военно-медицинской академии инициировал целый ряд исследований. Д. Шурыгиным и его учениками в этой серии работ было показано, что пребывание здорового мужчины в условиях комплекса факторов высокого риска, высоких широт, при воздействии химических агентов, а также при травматической, ожоговой, вибрационной болезнях, острой кровопотере, гипокинезии подавляющим образом влияет на функцию его гипоталамо-гипофизно-гонадной системы. Так, в исследовании В. Мазурова продемонстрировано,

что при влиянии длительной гипокинезии в положении антиортостаза, моделирующей длительный космический полет, а также в условиях гиперкинеза и при подъеме на горную высоту у здоровых мужчин снижается уровень ЛГ и тестостерона, т. е. развивается функциональный (транзиторный) гипогонадизм с последующим самостоятельным восстановлением уровня тестостерона [34].

При изучении здоровья участников нескольких полярных экспедиций на антарктической станции «Ленинградская» В.А. Яковлев выявил признаки перестройки ГГГ-системы в виде повышения средних значений ЛГ зимой, а также ассоциированного снижения уровня тестостерона осенью, главным образом при сочетании действия неблагоприятных климатических факторов с интенсивными физическими нагрузками [35].

Эти данные позволили сделать вывод, что у здоровых мужчин, которые подверглись воздействию экстремальных факторов, в большинстве случаев развивается функциональный гипогонадизм, который, по-видимому, является адаптивной реакцией и имеет преходящий характер, самолимитируясь после окончания действия стрессора.

Одновременно с этим Д. Шурыгин и его школа занимались исследованиями влияния острых состояний и терапевтических заболеваний на организм и состояние ГГГ-системы. Так, А.Л. Раков продолжил изучение влияния стрессоров на ГГГ-ось в исследованиях, касающихся острого состояния – ожоговой болезни. В его работах установлено, что содержание тестостерона снижено во все периоды ожоговой болезни, а подавление гонадотропной функции происходит при глубоких ожогах свыше 10% поверхности тела и тем раньше, чем больше тяжесть поражения. В период реконвалесценции наблюдается нормализация гонадотропных функций гипофиза и тестостерона, что подтвердил в своих исследованиях и М.И. Пугачев [36].

С.Б. Шустовым было показано, что острый инфаркт миокарда приводит к перестройке гормональной регуляции у мужчин в виде активации гипофиз-адреналовой системы со значительным угнетением функции ГГГ-системы. При анализе периода восстановления функции ГГГ-системы было отмечено, что восстановление уровня тестостерона происходит лишь у части мужчин (через 30 сут.), а отсутствие восстановления его уровня является предиктором неблагоприятного течения постинфарктного периода [37].

Авторы этих исследований пришли к выводу, что тяжелой характер гипогонадизма у мужчин при острых заболеваниях и состояниях может иметь патогенетическое значение и определять развитие своеобразного преморбидного фона.

Следующим этапом исследований, выполненных под руководством С. Шустова, стало изучение влияния хронических заболеваний на развитие и течение гипогонадизма. В этой области активно работали М. Харитонов, М. Куандыкова, А. Выдрыч, д. Фролов, А. Макарова, В. Кицышин и др. В этих исследованиях было показано влияние на ГГГ-систему таких хронических заболеваний, как бронхиальная астма, пневмония, ИБС и ГБ, сахарный диабет и диабетическая нефропатия, а также особенности их течения [38–40].

Комплекс производственных факторов, которые влияют на гипофиз-гонадную систему военнослужащих, принимающих участие в работах по уничтожению химического оружия, был исследован в работах Ю.Ш. Халимова и В.А. Зайцева, которые выявили на фоне снижения уровня тестостерона дисфункцию гонадотропинов и нарушение сперматогенеза [41].

Развитием подобных исследований стали работы других отечественных ученых. Так, Е.А. Финагина установила связь между более высоким темпом возрастного снижения общего и свободного тестостерона у машинистов локомотивов с влиянием комплекса таких неблагоприятных профессиональных факторов, как гиподинамия, сменный ритм работы с ночными сменами и недостатком сна, высокая нагрузка на внимание, воздействие шума и вибрации [42]. С.А. Бабанов и др. установили негативное влияние вибрационной болезни на репродуктивную систему мужчин с развитием андрогенного дефицита и эректильной дисфункции [43].

Несмотря на длительное и подробное изучение проблемы гипогонадизма и вклада различных заболеваний и внешних экстремальных воздействий в его формирование, остается нерешенным вопрос о необходимости заместительной терапии тестостероном при функциональном гипогонадизме, а также степени влияния заместительной гормональной терапии тестостероном на течение основного заболевания.

Высокоинтенсивные психоэмоциональные нагрузки

В эпоху прогресса, высокого информационного потока, многозадачности организм современного человека испытывает колоссальные нагрузки, при этом очевиден вклад у мужчин постоянного психоэмоционального напряжения в развитие гипогонадизма. В связи с этим с недавнего времени введен термин «стресс-индуцированный гипогонадизм» [44]. Эндокринная система имеет первенствующее значение в формировании компенсаторных механизмов в ответ на различные экстремальные факторы, воздействующие на организм, и от степени гормональной активности зависит адекватность адаптации всего организма при стрессе [45]. Конечные гормоны гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при воздействии экстремальных факторов адаптируют организм, регулируя множество центральных и периферических функций. Первоначально при воздействии стрессорных факторов под влиянием кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), пролактина и тиреотропин-рилизинг гормона повышается содержание ЛГ и ФСГ, что приводит к выбросу тестостерона [30]. Но в последующем на фоне повышения активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы угнетается секреция ЛГ и ФСГ путем блокирования гонадолиберинных рецепторов [46]. При включении адренокортикального звена усугубляется снижение тропных гормонов, а также под действием глюкокортикоидов уменьшается чувствительность рецепторов на клетках Лейдига, что снижает стероидогенез [47]. В целом стресс-индуцированное нарушение функционирования ГГГ-оси во многом зависит от продолжительности

его воздействия, а также исходного состояния организма, при этом после прекращения действия стрессорного фактора и отдыха все показатели нормализуются [45].

Относительный дефицит энергии

Относительный энергодефицит (низкая доступность энергии) вызывает функциональный гипогонадизм, обусловленный следующими причинами: высокоинтенсивными физическими нагрузками с неадекватным и/или сниженным потреблением пищи (голоданием), не соответствующим энергетическим потребностям [48].

Этот понятие берет свое начало от «триады спортсменок», выделенной в 1992 г. в спортивной медицине в отношении женщин, что включало в себя неупорядоченное питание, аменорею и остеопороз. Гипогонадотропный гипогонадизм у женщин выступает в этом случае как защитный механизм, предотвращающий «затратную» для организма беременность, ввиду недостаточного запаса жировой ткани, необходимого для поддержания овуляторной функции. Мужская репродуктивная ГГГ-ось также оказалась уязвима перед интенсивными физическими нагрузками, неадекватными потреблению пищи и в 2014 г. Международный олимпийский комитет сменил термин на гендерно нейтральный «синдром относительного дефицита энергии в спорте» (RED – S, Relative Energy Deficiency in Sport) [48].

На сегодня существует два основных объяснения снижения тестостерона, наблюдаемого при перетренированности. В первом случае обоснованием является множество исследований, сообщающих о резком повышении кортизола и пролактина, вызванном интенсивной физической нагрузкой, которые ингибируют выработку ГнРГ и гонадотропинов, а также обладают прямым супрессивным действием на клетки Лейдига [49].

Второй обсуждаемый механизм связан с краткосрочным или длительным воздействием дефицита калорий, вызывающим снижение тестостерона у мужчин. Общеизвестно, что перетренированность нередко приводит к потере веса и подавлению аппетита/склонности к анорексии. Отрицательный энергетический баланс вызывает гипопептинемию, что в соответствии с вышеизложенным приводит к подавлению ГнРГ и всей ГГГ-оси. Подобное подавление репродуктивной оси имеет функциональный характер и будет обратимым при увеличении массы тела, однако сроки нормализации уровня тестостерона при этом несут индивидуальный характер [50].

Одним из наглядных примеров функционального гипогонадизма, вызванного экстремальными нагрузками при суммации нескольких действующих факторов, выступило обследование солдат в условиях полевых учений. Интенсивные тренировки, серьезный психоэмоциональный стресс и ограничение калорий в суточном рационе привели к снижению общего тестостерона у молодых мужчин ниже референтных значений [51]. При этом относительный энергодефицит у мужчин может сопровождаться симптомами манифестного гипогонадизма (т. е. снижения либидо и сексуальной дисфункции) с быстрым восстановлением ГГГ-оси, часто, в течение недели после отдыха, возобновления питания и снижения стресса.

Травмы и оперативные вмешательства

Один из самых малоизученных и дискуссионных вопросов в проблеме функционального гипогонадизма – это воздействие на репродуктивную ось таких факторов, как полученная травма, включая черепно-мозговую или боевую огнестрельную травму, хирургический стресс, а также влияние развившегося при этом транзитного андрогенодефицита на сроки регенерации.

Вероятность и выраженность функционального гипогонадизма в этом случае будет определяться объемом травматического повреждения, уровнем психоэмоционального стресса, а также величиной катаболических и воспалительных процессов, вызванных поражением. Наиболее очевидный механизм подавления ГГГ-оси, который определяет развитие подобного функционального гипогонадизма, очевидно, является кортизол-опосредованным с вовлечением вышеописанного влияния провоспалительных цитокинов в случае присоединения иммуновоспалительного синдрома [52]. Подтверждением этого является недавнее обследование пациентов с минно-взрывными ранениями, у которых ФГГ встречался в 61% случаев, а уровень снижения тестостерона был тем ниже, чем тяжелее ранение [53].

Несколько особняком стоит черепно-мозговая травма (ЧМТ), которая может предопределить повреждение гипоталамических или гипофизарных структур, приводящее через подавление ГнРГ или гонадотропинов к более значительному снижению производства тестостерона и/или более длительному гипогонадизму [54]. Помимо прямого повреждения, в этом случае выделяют и вторичные эффекты ЧМТ, которые включают гипоксию, снижение мозгового кровотока и метаболизма, а также повышение внутричерепного давления, которые могут в конечном итоге индуцировать ишемический аденогипофизарный инфаркт [55] и приводить к стойкому гипопитуитаризму.

Обсуждая травматическую болезнь, важно подчеркнуть неопределенность современных представлений в отношении роли и значения функционального гипогонадизма в процессах регенерации и общего восстановления после повреждения, что требует дальнейших исследований и осмысления.

Лекарственно-индуцированный гипогонадизм

Доказана связь между уровнем тестостерона и приемом некоторых фармакологических препаратов. Глюкокортикоиды, трициклические антидепрессанты, опиоиды, циметидин, никотин, действуя на всех уровнях ГГГ-оси, могут подавлять продукцию тестостерона до 12 мес. после прекращения их применения [56]. Остановимся на наиболее встречающихся из них.

Опиоиды широко используются для обезболивания, а также для детоксикации опиоидной зависимости. Они воздействуют на μ -опиоидные рецепторы в гипоталамусе и через активацию динорфина приводят к уменьшению пульсирующего высвобождения ГнРГ, снижению частоты выработки ЛГ (а также ФСГ) и в конечном итоге к снижению уровня половых гормонов. Распространенность опиоид-индуцированного гипогонадизма у мужчин оценивается от 19 до 86% и зависит от продолжительности

лечения специфическими опиоидными препаратами и их дозировки [57]. Длительное применение опиоидов вызывает ФГГ, что приводит к сексуальной дисфункции и нарушению выработки сперматозоидов, поскольку δ -, κ - и μ -опиоидные рецепторы представлены в сперматозоидах человека [58]. Опиоиды также могут повышать уровень пролактина, тем самым еще больше снижая уровень тестостерона. За отменой опиоидов обычно следует восстановление уровня тестостерона в сыворотке крови в течение одного месяца [59].

Анаболические стероиды, применение которых распространено среди спортсменов и бодибилдеров, нарушает функционирование ГГГ-системы, а их хроническое применение может вызвать подавление гонадотропинов и даже гипотрофию яичек с развитием олигозооспермии или азооспермии. Симптомы гипогонадизма во время применения, как правило, отсутствуют. После прекращения приема ГГГ-ось восстанавливается в течение нескольких недель или месяцев, однако устойчивое подавление может длиться до нескольких лет [60].

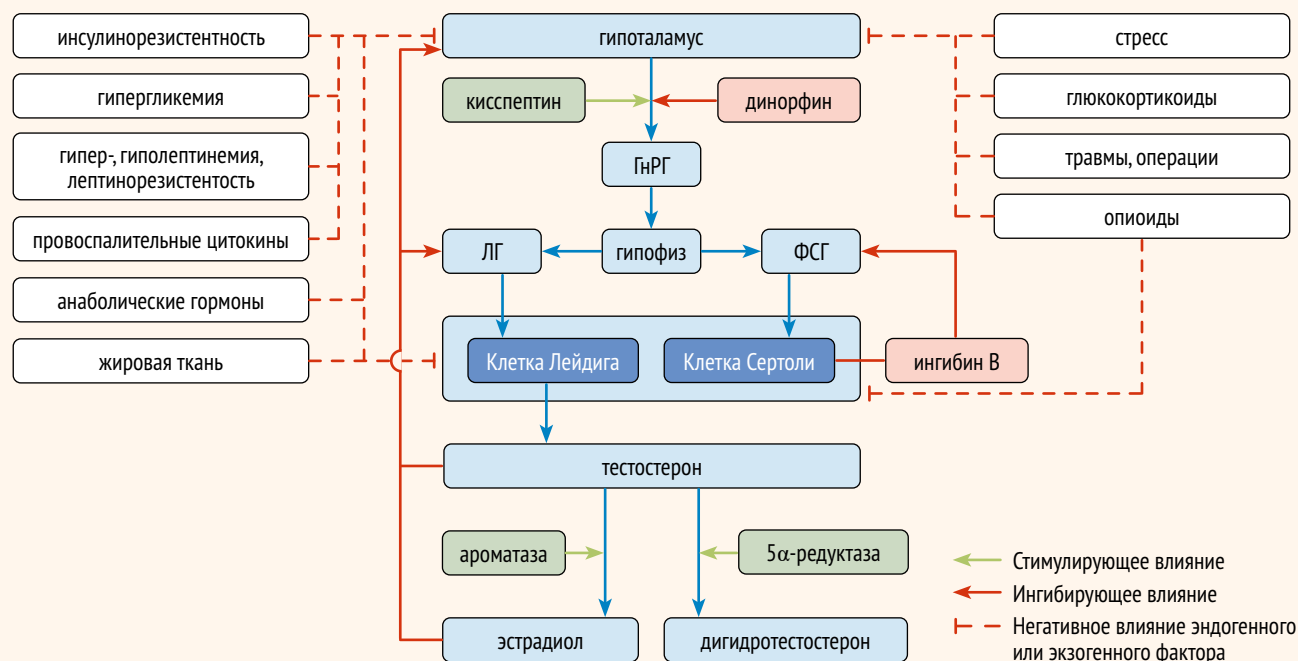
Глюкокортикоидные препараты при длительном применении определяют развитие экзогенного гиперкортицизма, который является частой причиной функционального гипогонадизма. Глюкокортикоиды подавляют секрецию ГнРГ, что приводит к снижению или низкормальному уровню гонадотропина и в последующем падению концентрации тестостерона. Вместе с тем при некоторых условиях они обладают и прямым супрессивным эффектом на функции яичек, вызывая, таким образом, смешанный (первичный и вторичный) гипогонадизм, при заметном преобладании случаев вторичного гипогонадизма. При этом глюкокортикоидные препараты вызывают снижение ГСПГ, что важно учитывать при диагностике биохимического синдрома гипогонадизма [61].

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОМЕНА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГИПОГАДАДИЗМА

Общеизвестно, что состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других основных систем организма определяет выживание организма. Так, применительно к эндокринной системе гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось [1] или гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось [2], которые регулируют выработку кортизола или гормонов щитовидной железы, играют важнейшую роль в выживании, в связи с чем функционирование этих систем является устойчивым и, как правило, поддерживается несмотря на развитие других заболеваний или состояний [3–5]. В отличие от этих систем уникальность ГГГ-оси позиционирует ее как важный переключатель между режимом выживания организма и репродуктивной функцией, на который влияют многие эндогенные и экзогенные факторы. Именно поэтому ГГГ-ось у обоих полов проявляет высокую чувствительность к огромному множеству сигналов, действуя как система раннего предупреждения организма, или предвестник болезни или дистресса. По-видимому, это объясняется тем, что размножение представляет собой факультативный

● **Рисунок 2.** Основные точки приложения нарушений в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе, вызывающих функциональный гипогонадизм у мужчин

● **Figure 2.** The main points of application of disorders in the hypothalamic-pituitary-gonadal system, causing functional hypogonadism in men



процесс, и во время болезни, серьезной травмы или экстремальных нагрузок за счет подавления ГГГ-оси происходит переориентация ресурсов на режим выживания с временным отходом от репродуктивных стратегий [7].

Вышеизложенные представления позволяют предположить, что именно лептин, по-видимому, выступает своего рода привратником между выживанием и репродуктивным режимом. Для оптимального репродуктивного функционирования необходим идеальный метаболический статус, который допускает только эулептемию (с узким диапазоном уровня лептина в сыворотке крови). Длительное ограничение в потреблении с уменьшением жировых запасов связано с гиполептемией, которая отключает репродуктивную ось и одновременно усиливает аппетит к еде (важный компонент режима выживания). И наоборот, хронический переизбыток калорий с увеличением депо жировой ткани связан с гиперлептемией и даже резистентностью к лептину, что весьма похожим образом с гиполептемией подавляет ГГГ-ось и повышает аппетит [6].

Важно подчеркнуть при этом эволюционно обусловленную восприимчивость ГГГ-системы к подавлению, которая, видимо, не была рассчитана на воздействие такого количества «новых» факторов. Подобная уязвимость ГГГ-оси делает функциональный гипогонадизм потенциально распространенным клиническим сценарием, особенно в контексте ожирения, высоких психоэмоциональных нагрузок, нарушений сна и т. д. [13].

На рис. 2 резюмированы нарушения на различных уровнях ГГГ-оси, вызывающие функциональный гипогонадизм у мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления о гипогонадизме у мужчин претерпевают существенную трансформацию. Значительную долю всех случаев снижения продукции тестостерона можно отнести к функциональным, обратимым состояниям, которые остаются незамеченными, поскольку в отличие от женщин у мужчин не существует циклического репродуктивного эквивалента. Временное подавление репродуктивной ГГГ-оси мужчины в долгосрочной перспективе может реализоваться в негативные эффекты гипотестостеронемии в отношении костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем, может проявиться в когнитивной дисфункции, а также снижении жизненного тонуса и эмоционального фона.

Это актуализирует поиск критериев к срокам и методам коррекции функционального гипогонадизма в зависимости от преобладающего механизма его развития, а также требует при дифференциальной диагностике метаболической дисфункции у мужчины учитывать причины, вызывающие снижение содержания тестостерона.

Суммируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что функциональный гипогонадизм у мужчин в современном научном мире приобретает все большее значение как самостоятельная нозологическая форма, требующая более детального изучения своей патофизиологии и необходимости коррекции.



Поступила / Received 01.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2024
Принята в печать / Accepted 15.04.2024

Список литературы / References

- Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. (eds.). Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd ed. *Asian J Androl*. 2010;12(3):458. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.27>.
- Barber TM, Kyrou I, Kaltsas G, Grossman AB, Randeve HS, Weickert MO. Mechanisms of Central Hypogonadism. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8217. <https://doi.org/10.3390/ijms22158217>.
- Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):1067–1075. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3580>.
- Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G et al. European academy of andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: endorsing organization: European society of endocrinology. *Andrology*. 2020;8(5):970–987. <https://doi.org/10.1111/andr.12770>.
- Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Sarchielli E, Cipriani S, Vignozzi L et al. Treatment of functional hypogonadism besides pharmacological substitution. *World J Mens Health*. 2020;38(3):256–270. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190061>.
- Spaziani M, Carlomagno F, Tarantino C, Angelini F, Vincenzi L, Gianfrilli D. New perspectives in functional hypogonadotropic hypogonadism: beyond late onset hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1184530. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1184530>.
- Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):445–455. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0890>.
- Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2737–2745. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1972>.
- Ide V, Vanderschueren D, Antonio L. Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):21. <https://doi.org/10.3390/ijms22010021>.
- Hackett G, Kirby M, Rees RW, Jones TH, Muneer A, Livingston M et al. The British Society for Sexual Medicine Guidelines on Male Adult Testosterone Deficiency, with Statements for Practice. *World J Mens Health*. 2023;41(3):508–537. <https://doi.org/10.5534/wjmh.221027>.
- Di Nisio A, Sabovic I, De Toni L, Rocca MS, Dall'Acqua S, Azzena B et al. Testosterone Is Sequestered in Dysfunctional Adipose Tissue, Modifying Androgen-Responsive Genes. *Int J Obes*. 2020;44:1617–1625. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0568-9>.
- Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, D'Oria R, Palma G, Borrelli A et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci*. 2022;23:8194. <https://doi.org/10.3390/ijms23158194>.
- Lima TFN, Nackeeran S, Rakitina E, Lima GFN, Arora H, Kargi AY, Ramasamy R. Association of Leptin with Total and Free Testosterone: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Androg Clin Res Ther*. 2020;1(1):94–100. <https://doi.org/10.1089/andro.2020.0007>.
- Roumaud P, Martin LJ. Roles of leptin, adiponectin and resistin in the transcriptional regulation of steroidogenic genes contributing to decreased Leydig cells function in obesity. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2015;24(1):25–45. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0046>.
- Choubey M, Ranjan A, Bora PS, Baltazar F, Krishna A. Direct actions of adiponectin on changes in reproductive, metabolic, and anti-oxidative enzymes status in the testis of adult mice. *Gen Comp Endocrinol*. 2019;279:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.06.002>.
- Tremellen K, McPhee N, Pearce K, Benson S, Schedlowski M, Engler H. Endotoxin-initiated inflammation reduces testosterone production in men of reproductive age. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018;314(3):E206–E215. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00279.2017>.
- Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6609–6615. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1468>.
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>.
- Roychoudhury S, Chakraborty S, Choudhury AP, Das A, Jha NK, Slama P et al. Environmental Factors-Induced Oxidative Stress: Hormonal and Molecular Pathway Disruptions in Hypogonadism and Erectile Dysfunction. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(6):837. <https://doi.org/10.3390/antiox10060837>.
- Davidson LM, Millar K, Jones C, Fatum M, Coward K. Deleterious effects of obesity upon the hormonal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2015;18(3):184–193. <https://doi.org/10.3109/14647273.2015.1070438>.
- Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Sarchielli E, Cipriani S, Vignozzi L, Maggi M. Treatment of Functional Hypogonadism Besides Pharmacological Substitution. *World J Mens Health*. 2020;38(3):256–270. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190061>.
- Yu K, Deng SL, Sun TC, Li YY, Liu YX. Melatonin Regulates the Synthesis of Steroid Hormones on Male Reproduction: A Review. *Molecules*. 2018;23(2):447. <https://doi.org/10.3390/molecules23020447>.
- Дзантиева ЕО, Гусова ЗР, Хрипун ИА, Воробьев СВ. Особенности патогенетического влияния андрогенного дефицита на формирование нарушенного углеводного обмена у мужчин с ожирением. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;(4):84–94. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00057>.
- Дзантиева ЕО, Гусова ЗР, Хрипун ИА, Воробьев СВ. Influence of androgenic deficiency and the disbalance of the immune system on the formation of hydrochiral exchanger disorders in men with obesity. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;(4):84–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00057>.
- Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6(3):208–215. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15056129/>.
- Castellano JM, Navarro VM, Roa J, Pineda R, Sánchez-Garrido MA, García-Galiano D et al. Alterations in hypothalamic KISS-1 system in experimental diabetes: early changes and functional consequences. *Endocrinology*. 2009;150(2):784–794. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0849>.
- Хрипун ИА, Воробьев СВ. Гипогонадизм как коморбидность сахарного диабета 2-го типа. *Focus Эндокринология*. 2020;(1):16–20. Режим доступа: <https://endo-club.ru/upload/iblock/685/68513443192d8137b06982ce3ac7e031.pdf>.
- Хрипун ИА, Воробьев СВ. Hypogonadism as type 2 diabetes mellitus comorbidity. *Focus Endokrinologiya*. 2020;(1):16–20. (In Russ.) Available at: <https://endo-club.ru/upload/iblock/685/68513443192d8137b06982ce3ac7e031.pdf>.
- Condorelli RA, La Vignera S, Mongioi LM, Alamo A, Calogero AE. Diabetes mellitus and infertility: different pathophysiological effects in type 1 and type 2 on sperm function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:268. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00268>.
- Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4241–4247. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1245>.
- Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB. Normal, bound and non-bound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(1):64–73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02174.x>.
- Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2737–2745. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1972>.
- Один ВИ, Диденко ВИ, Качанова ЕА, Святлов ДИ, Цыган ВН, Самойлов АА. Типы старения и вегетативный статус у больных с эректильной дисфункцией в позднем онтогенезе. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2017;(3):105–108. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392/article/view/623010/138846>.
- Один ВИ, Диденко ВИ, Качанова ЕА, Святлов ДИ, Цыган ВН, Самойлов АА. Types of aging and vegetative status in patients with erectile dysfunction in late ontogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;(3):105–108. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392/article/view/623010/138846>.
- Isidori AM, Aversa A, Calogero A, Ferlin A, Francavilla S, Lanfranco F et al. Adult- and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 2022;45(12):2385–2403. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01859-7>.
- Eendebak RJA, Ahern T, Swiecicka A, Pye SR, O'Neill TW, Bartfai G et al. Elevated luteinizing hormone despite normal testosterone levels in older men—natural history, risk factors and clinical features. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(3):479–490. <https://doi.org/10.1111/cen.13524>.
- Яковлев ГМ, Мазуров ВИ, Яковлев ВА, и др. Эндокринная регуляция при различных патологических состояниях и воздействии экстремальных факторов. *Военно-медицинский журнал*. 1988;(4):35–37.

- Yakovlev GM, Mazurov VI, Yakovlev VA. Endocrine regulation under various pathological conditions and exposure to extreme factors. *Military Medical Journal*. 1988;(4):35–37. (In Russ.)
35. Шурьгин ДЯ, Рябинин ИФ, Мазуров ВИ, Яковлев ВА. Функциональное состояние эндокринной системы у полярников Антарктиды. *Антарктика*. 1979;(18):200–209. Shurygin DY, Ryabinin IF, Mazurov VI, Yakovlev VA. Functional state of the endocrine system in polar explorers of Antarctica. *Antarctic*. 1979;(18):200–209. (In Russ.)
 36. Пугачев МИ, Шустов СБ, Крылов КМ, Орлова ОВ, Матвеев АВ. Взаимосвязь клинической картины ожоговой болезни с состоянием некоторых звеньев эндокринной системы и показателями вариабельности сердечного ритма. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2014;2(46):13–17. Режим доступа: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/13-17.pdf>. Pugachev MI, Shustov SB, Krilov KM, Orlova OV, Matveenko AV. Correlation of clinical picture with levels of cortisol, growth hormone and heart rate variability in patients with burn disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;2(46):13–17. Available at: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/13-17.pdf>.
 37. Шустов СБ. Состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и андрогенной функции коры надпочечников при остром инфаркте миокарда. *Военно-медицинский журнал*. 1983;(10):62–63. Shustov SB. State of the hypothalamic-pituitary-gonadal system and androgenic function of the adrenal cortex in acute myocardial infarction. *Military Medical Journal*. 1983;(10):62–63. (In Russ.)
 38. Куандыкова МВ, Баранов ВЛ, Харитонов МА. Влияние бронхиальной астмы и проводимой терапии на состояние гипофизарно-гонадной системы у мужчин. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2009;(1):33–37. Режим доступа: https://nrcrm.ru/files/gurnalMBP/gurnal_mbp1_2009.pdf. Kuandykova MV, Baranov VL, Kuandykova MV, Baranov VL, Kharitonov MA. Effects of bronchial asthma and current therapy on a status of the hypophysial-gonadal system in males. *Medico-Biological and Socio-Psychological Issues of Safety in Emergency Situations*. 2009;(1):33–37. (In Russ.) Available at: https://nrcrm.ru/files/gurnalMBP/gurnal_mbp1_2009.pdf.
 39. Выдрыч АН, Шустов СБ. Состояние некоторых звеньев эндокринной системы у мужчин с диабетической нефропатией. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2008;(1):12–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/jxgzxd>. Vydrych AN, Shustov SB. The station of certain units of endocrine system in men with diabetic nephropathy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2008;(1):12–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/jxgzxd>.
 40. Шустов СБ, Кицышин ВП, Фролов ДС, Макарова АВ. Влияние возрастного андрогенного дефицита на течение ишемической болезни сердца. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2017;9(1):28–33. <https://doi.org/10.17816/mechnikov20179128-33>. Shustov SB, Kitsyshin VP, Frolov DS, Makarova AV. Late-onset hypogonadism effects on coronary heart disease. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(1):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/mechnikov20179128-33>.
 41. Халимов ЮШ, Зайцев ВА, Матвеев СЮ. Состояние гипофизарно-гонадной системы и сперматогенеза у военнослужащих, принимающих участие в работах по уничтожению химического оружия. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2016;(2):74–79. Режим доступа: https://endocrinology-journal.ru/articles_endo/286.html?SSr=010134d87a21ffffff72c_07e8050615012e-516. Khalimov YuSh, Zajcev VA, Matveev SYU. Status of the pituitary-gonadal system and spermatogenesis in troops, participated in the destruction of chemical weapons. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2016;(2):74–79. (In Russ.) Available at: https://endocrinology-journal.ru/articles_endo/286.html?SSr=010134d87a21ffffff72c_07e8050615012e-516.
 42. Финагина ЕА, Теодорович ОВ, Цфасман АЗ, Шатохин МН, Шеховцов СЮ. Зависимость уровня тестостерона от профессиональных факторов (на примере машинистов локомотива). *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;24(3):151–155. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zavisimost-urovnya-testosterona-ot-professionalnyh-faktorov-na-primere-mashinistov-lokomotiva>. Finagina EA, Teodorovich OV, Cfasman AZ, Shatohin MN, Shehovcov SYU. Testosterone level dependence on professional factors (on the example of locomotive drivers). *Journal of New Medical Technologies*. 2017;24(3):151–155. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zavisimost-urovnya-testosterona-ot-professionalnyh-faktorov-na-primere-mashinistov-lokomotiva>.
 43. Бабанов СА, Бараева РА. Репродуктивная функция мужчин при сочетанном течении вибрационной болезни и артериальной гипертензии. *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(1):32–36. Режим доступа: <https://innoscience.ru/2500-1388/article/view/43748/31489>.
 44. Babanov SA, Baraeva RA. Male reproductive function in concurrent vibration disease and arterial hypertension. *Science and Innovations in Medicine*. 2019;4(1):32–36. (In Russ.) Available at: <https://innoscience.ru/2500-1388/article/view/43748/31489>.
 45. Gray M, Bingham B, Viau V. A comparison of two repeated restraint stress paradigms on hypothalamic-pituitary-adrenal axis habituation, gonadal status and central neuropeptide expression in adult male rats. *J Neuroendocrinol*. 2010;22(2):92–101. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01941.x>.
 46. Кубасов РВ. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;69(9-10):102–109. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1138>. Kubasov RV. Hormonal changes in response to extreme environment factors. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;69(9-10):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1138>.
 47. Sankar BR, Maran RR, Sudha S, Govindarajulu P, Balasubramanian K. Chronic corticosterone treatment impairs Leydig cell 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity and LH-stimulated testosterone production. *Horm Metab Res*. 2000;32(4):142–146. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978609>.
 48. Turner AI, Canny BJ, Hobbs RJ, Bond JD, Clarke IJ, Tilbrook AJ. Influence of sex and gonadal status of sheep on cortisol secretion in response to ACTH and on cortisol and LH secretion in response to stress: importance of different stressors. *J Endocrinol*. 2002;173(1):113–122. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1730113>.
 49. Grossmann M, Wittert GA. Dysregulation of the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis due to Energy Deficit. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(12):e4861–e4871. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab517>.
 50. Hackney AC. Hypogonadism in Exercising Males: Dysfunction or Adaptive-Regulatory Adjustment? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00011>.
 51. Wong HK, Hoermann R, Grossmann M. Reversible male hypogonadotropic hypogonadism due to energy deficit. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(1):3–9. <https://doi.org/10.1111/cen.13973>.
 52. O'Leary TJ, Wardle SL, Greeves JP. Energy Deficiency in Soldiers: The Risk of the Athlete Triad and Relative Energy Deficiency in Sport Syndromes in the Military. *Front Nutr*. 2020;7:142. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00142>.
 53. Geddes RI, Kapoor A, Hayashi K, Rauh R, Wehber M, Bongers Q et al. Hypogonadism induced by surgical stress and brain trauma is reversed by human chorionic gonadotropin in male rats: A potential therapy for surgical and TBI-induced hypogonadism? *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(3):e00239. <https://doi.org/10.1002/edm.2.239>.
 54. Манухова ДА, Салухов ВВ, Айсеева СВ. Оценка влияния ранений различной степени тяжести на функцию гипофиз-гонадной системы. В: *Итоговая конференция Военно-научного общества курсантов, студентов и слушателей: материалы итоговой конференции. Санкт-Петербург, 19 апреля 2023 г.* СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 2023. С. 361–366. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/atmeie>.
 55. Barton DJ, Kumar RG, McCullough EH, Galang G, Arenth PM, Berga SL, Wagner AK. Persistent Hypogonadotropic Hypogonadism in Men After Severe Traumatic Brain Injury: Temporal Hormone Profiles and Outcome Prediction. *J Head Trauma Rehabil*. 2016;31(4):277–287. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000188>.
 56. Sav A, Rotondo F, Syro LV, Serna CA, Kovacs K. Pituitary pathology in traumatic brain injury: a review. *Pituitary*. 2019;22(3):201–211. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00958-8>.
 57. Corona G, Maggi M. Perspective: regulatory agencies' changes to testosterone product labeling. *J Sex Med*. 2015;12(8):1690–1693. <https://doi.org/10.1111/jsm.12951>.
 58. Coluzzi F, Billeci D, Maggi M, Corona G. Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(12):1377–1388. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0964-3>.
 59. BIRTH P, Nagar VR, Nickerson R, Sloan PA. Hypogonadism associated with long-term opioid therapy: a systematic review. *J Opioid Manag*. 2015;11(3):255–278. <https://doi.org/10.5055/jom.2015.0274>.
 60. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev*. 2010;31(1):98–132. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0009>.
 61. Rasmussen JJ, Selmer C, Østergren PB, Pedersen KB, Schou M, Gustafsson F et al. Former Abusers of Anabolic Androgenic Steroids Exhibit Decreased Testosterone Levels and Hypogonadal Symptoms Years after Cessation: A Case-Control Study. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0161208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161208>.
 62. Crawford BA, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3167–3176. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021827>.

Вклад авторов

Концепция статьи – **В.В. Салухов**

Написание текста – **В.В. Салухов, С.В. Айсаева**

Сбор и обработка материала – **С.В. Айсаева**

Обзор литературы – **С.В. Айсаева**

Анализ материала – **В.В. Салухов, С.В. Айсаева**

Редактирование – **В.В. Салухов**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Салухов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vladimir V. Salukhov**

Text development – **Vladimir V. Salukhov, Svetlana V. Aisaeva**

Collection and processing of material – **Svetlana V. Aisaeva**

Literature review – **Svetlana V. Aisaeva**

Material analysis – **Vladimir V. Salukhov, Svetlana V. Aisaeva**

Editing – **Vladimir V. Salukhov**

Approval of the final version of the article – **Vladimir V. Salukhov**

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru

Айсаева Светлана Витальевна, адъюнкт первой кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; natarovalana@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department of Postgraduate Education (Refresher Course) in General Practice and Clinic named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Svetlana V. Aisaeva, Adjunct of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; natarovalana@gmail.com

Фонтурацетам: молекулярные механизмы эффектов действия при ожирении

О.А. Громова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

И.Ю. Торшин¹, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Л.Б. Лазебник², <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>, ecgarticle@gmail.com

¹ Федеральное исследовательское учреждение «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

² Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Метаболический синдром (МС), включающий гиперлипидемию и ожирение, – доказанный фактор риска не только цереброваскулярных заболеваний. Ожирение является грозным коморбидным состоянием пациентов, осложняющим цереброваскулярную патологию, астенические состояния, сахарный диабет, заболевания печени, алкоголизм и прочие заболевания, сопровождающиеся дисметаболическими расстройствами. Фундаментальные и клинические исследования ноотропа фонтурацетама (Актитропил) показали, что препарат может использоваться не только при широком круге цереброваскулярных заболеваний, астении и др., но и при ожирении. Механизмы действия фонтурацетама в осуществлении фармакологических эффектов, обеспечивающие снижение избыточного аппетита и препятствующие накоплению избыточной массы тела, изучены в хемореактомном анализе. Регуляция метаболической эффективности фонтурацетама основана на многоуровневой коррекции таргетных транзиттеров и рецепторов, контролирующих обмен жиров и углеводов (влияние на лептин, каннабиноидные рецепторы, адренорецепторы, рецепторы пероксисом). Фонтурацетам активирует рецепторы адреналина, аденозина, глюкагоноподобного пептида, сфингозинфосфата и пролифераторов пероксисом (PPARG) и ингибирует рецепторы каннабиноидов, опиоидов, гистамина, глутамата, ноцицептина, орексина, нейропептида Y. Полученные оценки фармакологических свойств указывают на важные патофизиологические эффекты фонтурацетама для лечения ожирения. Снижение темпов набора жировой массы при приеме фонтурацетама отмечается вследствие улучшения качества ночного сна. Хемореактомный анализ Актитропила указал на новые молекулярные механизмы фармакологического действия молекулы, обеспечивающие снижение избыточного аппетита и препятствующие накоплению избыточной массы тела. Фонтурацетам (Актитропил) отличает баланс эффективности, высокий профиль безопасности при отсутствии привыкания к препарату и безопасности. Таким образом, фонтурацетам – рацетам, проявляющий ноотропное, антиастеническое и липотропное действие.

Ключевые слова: ноотропы, нейропротекция, фармакоинформатика, рацетамы, ожирение, фармакоинформатика, топологический анализ данных

Благодарности: Работа выполнена по гранту Российского научного фонда (проект № 23-21-00154).

Для цитирования: Громова ОА, Торшин ИЮ, Лазебник ЛБ. Фонтурацетам: молекулярные механизмы эффектов действия при ожирении. *Медицинский совет*. 2024;18(6):124–131. <https://doi.org/10.21518/ms2024-204>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Phenylpiracetam: molecular mechanisms of effects in obesity

Olga A. Gromova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin¹, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Leonid B. Lazebnik², <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>, ecgarticle@gmail.com

¹ Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

² Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Metabolic syndrome (MS), including hyperlipidemia and obesity, is a proven risk factor not only for cerebrovascular diseases. Obesity is a dangerous comorbid condition in patients, complicating cerebrovascular pathology, asthenic conditions, diabetes mellitus, liver disease, alcoholism and other diseases accompanied by dysmetabolic disorders. Fundamental and clinical studies of the nootropic fonturacetam (Actitropil) have shown that the drug can be used not only for a wide range of cerebrovascular diseases, asthenia, etc., but also for obesity. The mechanisms of action of fonturacetam in producing pharmacological effects that reduce excess appetite and prevent the accumulation of excess body weight were studied in chemoreactomic analysis. Regulation of the metabolic effectiveness of Phenylpiracetam is based on multi-level correction of target transmitters and receptors that control the metabolism of fats and carbohydrates (influence on leptin, cannabinoid receptors, adrenoreceptors,

peroxisome receptors). Phenylpiracetam activates the adrenaline, adenosine, glucagon-like peptide, sphingosine phosphate and peroxisome proliferators (PPARG) receptors and inhibits the cannabinoid, opioid, histamine, glutamate, nociceptin, orexin, neuropeptide Y receptors. The resulting pharmacological properties indicate important pathophysiological effects of phenylpiracetam for the treatment of obesity. A decrease in the rate of fat mass gain when taking Phenylpiracetam is noted due to an improvement in the quality of night sleep. Chemoreactomic analysis of Actitropil indicated new molecular mechanisms of the pharmacological action of the molecule, which reduces excess appetite and prevents the accumulation of excess body weight. Phenylpiracetam (Actitropil) is distinguished by a balance of effectiveness, a high safety profile with no addiction to the drug and safety. Thus, Phenylpiracetam is a racetam that exhibits nootropic, antiasthenic and lipotropic effects.

Keywords: nootropics, neuroprotection, pharmacoinformatics, racetams, obesity, pharmacoinformatics, topological data analysis

Acknowledgment: The work was performed under Russian Science Foundation Grant (Project No. 23-21-00154).

For citation: Gromova OA, Torshin IYu, Lazebnik LB. Phenylpiracetam: molecular mechanisms of effects in obesity. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-204>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фонтурацетам – рацетам, проявляющий ноотропное и антиастеническое действие. Низкая токсичность фонтурацетама (LD50 = 800–1100 мг/кг, что соответствует рубрике «малоопасные и малотоксичные соединения») наряду с хорошим всасыванием делает его перспективной молекулой для лечения ожирения. Нейропротекторный, анорексигенный, антидепрессантный, адаптогенный эффекты очень важны для реализации гиполипидемического эффекта фонтурацетама. Перспективно использование фонтурацетама при сочетании цереброваскулярной патологии с метаболическим синдромом (МС) и/или ожирением [1].

В работе представлены результаты систематического анализа публикаций по экспериментальной и клинической фармакологии фонтурацетама, касающиеся воздействия фонтурацетама на механизмы лечения ожирения. Представлены оригинальные результаты хемореактомоного анализа, позволившие сформулировать молекулярные механизмы влияния фонтурацетама на метаболизм жировой ткани.

ФОНТУРАЦЕТАМ В НЕВРОЛОГИИ

Ожирение – наиболее частое коморбидное состояние у пациентов с цереброваскулярной патологией. Метаболический синдром (МС), включающий гиперлипидемию и ожирение, – доказанный фактор риска не только цереброваскулярных заболеваний [2], но и нейродегенеративной патологии (в т. ч. болезни Альцгеймера) [3]. Изменения количества и размеров адипоцитов при ожирении влияют на состояние окружающих структур, сопровождаясь изменениями секреции адипокинов, гибелью адипоцитов, локальной гипоксией. В результате возрастают неконтролируемые воспалительные реакции, приводящие к системному процессу и появлению резистентности к инсулину [4], нейродегенерации и эндотелиопатии сосудов в ЦНС. В связи с этим, возможное положительное влияние фонтурацетама на углеводный и жировой обмен, наряду с противовоспалительными эффектами, может существенно повысить эффективность лечения пациентов с МС и коморбидной неврологической патологией.

МС также способствует развитию у пациентов астении, в т. ч. за счет увеличения массы тела и снижения мышечной массы. У пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) и астеническим синдромом фонтурацетам уже к концу 1-го мес. лечения достоверно улучшал двигательную активность и *уменьшал выраженность астении* (по всем подразделам шкалы MFI-20). Через 3 мес. от начала терапии фонтурацетамом было получено более чем двукратное снижение выраженности симптомов астении [5]. На фоне лечения фонтурацетамом пациентов с ХИМ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) (на фоне повышенных значений ИМТ и индекса НОМА) отмечена *стабилизация уровней восстановленного антиоксиданта глутатиона* в эритроцитах и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах и плазме крови [6].

У пациентов с энцефалопатией, развившейся в отдаленном периоде после острых поражений головного кровообращения, *черепно-мозговых травм (ЧМТ) или операций* по поводу глиом головного мозга (n = 99), фонтурацетам (200 мг/сут, 30 сут.) оказывал наиболее выраженное влияние на восстановление двигательной активности: улучшалась координация движений, повышались функции мозга, памяти, внимания, счета. Пациенты демонстрировали более высокую мобильность и повседневную активность, а также меньший дискомфорт, тревогу и депрессию [7].

Показана эффективность фонтурацетама в терапии пациентов с болезнью Паркинсона трех клинических форм (смешанная, акинетико-ригидная, дрожательная, n = 47) при лечении фонтурацетамом (100 или 200 мг/сут, 30 сут.) – была достигнута положительная динамика показателей непосредственного двигательного дефекта по клинической шкале проявлений паркинсонизма UPDRS ($27 \pm 3,3$ балла, плацебо – $36,2 \pm 2,4$ балла, $p < 0,05$) [8]. Прием фонтурацетама пациентами с болезнью Паркинсона вызвал уменьшение симптомов астенизации, повышение физической работоспособности, а также возможностей самообслуживания пациентов [9], снижение астении по шкале MFI-20, тревоги и депрессии по шкале HADS [10].

В комплексной *терапии пациентов с рассеянным склерозом* фонтурацетам значительно уменьшал выраженность астенического, тревожного, депрессивного

синдромов и улучшал качество жизни (уменьшение общей слабости, утомляемости) [11].

У пациентов с алкоголизмом II стадии (*имелись признаки алкогольного жирового стеатоза печени*) в постабстинентный период ($n = 204$) фонтурацетам значимо снижал мотивацию потребления алкоголя [12].

Адаптогенные и антиастенические свойства фонтурацетама снижают риск ожирения. Важным молекулярно-клеточным механизмом реализации адаптогенных свойств фонтурацетама, влияющим на жировой обмен, является *поддержка метаболизма митохондрий*. Фонтурацетам ограничивал повреждение митохондрий, дозозависимо повышал показатели функционального состояния intactных и поврежденных митохондрий из головного мозга и кардиомиоцитов крыс в условиях стресса. Фонтурацетам увеличивал скорость АДФ-индуцированного дыхания, поддерживал окислительное фосфорилирование и эффективность антиоксидантной системы митохондрий [13].

Фонтурацетам может служить эффективным и безопасным средством для *терапии астенических состояний*, вне зависимости от их патофизиологии. Актитропил (200 мг/сут, 30 сут.) у пациентов с *астеническим синдромом различного генеза* ($n = 40$, 19–56 лет, длительность заболевания от 2 мес. до 2 лет) приводил к снижению выраженности АС. Балл по субшкале «общая астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) уменьшился на 60%, «психическая астения» – на 59%, «снижение активности» – на 56%, «физическая астения» – на 55%, «снижение мотивации» – на 53% [14]. Фонтурацетам (200 мг/сут, 20 сут.) эффективен у пациентов с *постинфекционным астеническим синдромом* (менингиты разного генеза, грипп): отмечено достоверное улучшение психоэмоционального состояния, хорошая переносимость монотерапии [15]. В эксперименте было показано, что фонттурацетам может использоваться при *астении, связанной с гипофункцией щитовидной железы, способствующей увеличению жировой массы* [16].

Фонтурацетам значимо уменьшает соматовегетативные проявления астении: головную боль, головокружение, потливость, функциональный тремор рук, ускоряются процессы течения мыслей и принятия решений, появляется ощущение прилива сил, способствует активации двигательного режима и снижает темпы набора избыточной жировой массы [17].

ХЕМОРЕАКТОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ ФОНТУРАЦЕТАМА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НА МЕТАБОЛИЗМ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Несмотря на высокую научную достоверность цитируемых выше исследований, описанные фармакологические эффекты фонттурацетама пока что не были ассоциированы с какими-либо молекулярными механизмами, вовлекающими те или иные целевые белки.

Имеется информация о действии фонттурацетама через нейротрансмиттеры. На основании данных электроэнцефалографии делаются предположения о возможном ингибировании глутаматергической и активации

серотонинергической систем [18]. В то же время биохимические исследования показали, что фонттурацетам не вытеснял лиганды из 5HT₂ рецептора серотонина [19]. Исследования глутаматных рецепторов указывают то на уменьшение [20], то на увеличение экспрессии *глутаматных NMDA-рецепторов* [19]. Фонтурацетам инертен в отношении ГАМК-рецепторов [19, 21]. Для разрешения такого рода нестыковок в имеющихся данных могут быть предложены несколько видов воздействий фонттурацетама:

- на транспортные белки нейротрансмиттеров,
- уровни рецепторов,
- сатурацию нейропептидов (через которые, возможно, затрагивается активность других нейротрансмиттеров),
- активность белковых нейротрофических факторов.

Для выявления потенциальных механизмов фармакологических эффектов фонттурацетама необходимо перспективно подойти к данному вопросу в соответствии с постгеномной парадигмой [22], в рамках которой анализируется воздействие лекарств на протеом в целом, а не на отдельные целевые белки. Хемореактомный анализ – информационная технология постгеномных исследований, позволяющая, в частности, оценивать профиль взаимодействий молекулы с заданной структурой с белками протеома (профиль сродства) [23, 24] методами топологического анализа данных [25].

В работе [26] хемореактомный анализ был применен для оценки эффектов фонттурацетама на углеводный и жировой метаболизм. В результате проведения хемореактомного анализа фонттурацетама были выявлены воздействия на белки протеома, модуляция активности которых важна для терапии / профилактики ожирения. Фармакологические активности фонттурацетама оценивались через вычисление значений констант полунгибирования (IC₅₀) или полуактивации (EC₅₀) белков-рецепторов. Напомним, что более низкие значения констант ингибирования / активации соответствуют большему сродству молекулы к рецептору. Методом функциональных взаимосвязей [23] выбирались активности, связанные с патофизиологией ожирения (*рис. 1*).

В результате проведения дифференциального хемореактомного анализа были получены оценки *констант активации EC₅₀* для рецепторов аденозина, адреналина, глюкагоноподобного пептида GLP-1, сфингозин-1-фосфата, пролифераторов пероксисом (PPARG) и *констант ингибирования IC₅₀* для рецепторов каннабиноидов (CB₁), опиоидов, грелина, гистамина, глутамата, нейропептида Y, ноцицептина и орексина, участвующих в регуляции обмена жировой ткани. Рассмотрим эти результаты более подробно в контексте имеющихся литературных данных.

Ингибирование эффектов нейропептида Y может модулировать выбор диеты. Хемореактомный анализ показал, что фонттурацетам может ингибировать рецепторы нейропептида Y (NPY), участвующего в регуляции потребления пищи. Значение константы полунгибирования (IC₅₀) было самым низким для фонттурацетама для рецепторов NPY_{2R} (IC₅₀ = 530 нМ, другие молекулы: 636–744 нМ) и NPY_{5R} (IC₅₀ = 97 нМ, остальные молекулы: 140–287 нМ). Антагонисты рецепторов NPY тестируются в качестве препаратов

против ожирения [27]. Периферическое введение антагониста NPY-рецептора предотвращает ожирение, вызванное «западной диетой» у мышей [28].

Ингибирование рецепторов грелина способствует снижению потребления пищи [29]. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам проявляет ингибирующую активность. Ингибирование GHSR предотвращает ожирение, связанное со старением [30].

Ингибирование рецепторов орексинов снижает избыточный аппетит и базальный уровень метаболизма. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам ($IC_{50} = 469$ нМ) ингибирует рецептор OPRX1 (остальные молекулы 972–1646 нМ). Фонтурацетам может ингибировать рецептор OPRX2 ($IC_{50} = 79$ нМ). Ингибирование рецепторов OPRX1 в миндалевидном теле снижало потребление пищи у крыс с моделью ожирения [31].

Ингибирование опиоидных рецепторов снижает гедонистическую регуляцию потребления пищи. Хемореактомный анализ указал на умеренные *антиопиоидные* эффекты фонтурацетама по отношению к опиоидным рецепторам типов μ / κ / δ ($IC_{50} = 642$ нМ, остальные молекулы 1030–9438 нМ). Метаанализ доклинических исследований подтвердил анорексигенные эффекты опиоидных антагонистов [32]. Антагонисты опиатов можно использовать при лечении компульсивного переедания [33]. В моделях искусственного интеллекта (ИИ) фонтурацетам показывает эффекты нормализации избыточного аппетита при ожирении.

Ингибирование каннабиноидных рецепторов также блокирует избыточный аппетит и нормализует обмен жиров. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам может ингибировать рецептор CB1 ($IC_{50} = 146$ нМ). Блокада рецептора CB1 снижала массу тела, массу внутрибрюшинной жировой ткани, уровень триглицеридов и инсулина в крови на модели гипометаболического и гипоталамического ожирения у крыс [34], также тормозя провоспалительную инфламмасому NLRP3 и секрецию IL1B [35].

Активация рецептора глюкагоноподобного пептида GLP-1 влияет на потерю веса у взрослых с избыточным весом [36]. Хемореактомный анализ показал, что рецептор GLP-1 может активироваться исследованными молекулами: значения константы EC_{50} лежали в диапазоне 62–283 нМ; значение EC_{50} для фонтурацетама лежало в середине этого диапазона ($EC_{50} = 139$ нМ). Метаанализ 15 исследований подтвердил, что агонисты рецептора GLP-1 снижают массу тела и улучшают кардиометаболические параметры у пациентов с ожирением (нормализация артериального давления, снижение триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП, повышение уровней ЛПВП) [37].

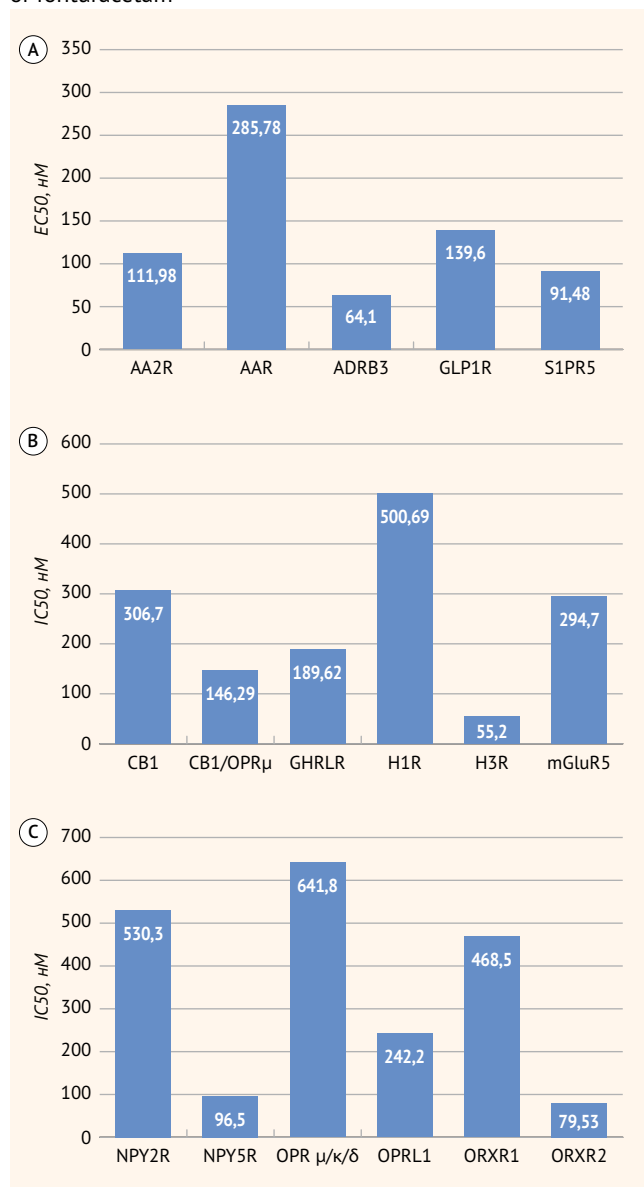
Активация гамма-рецептора пролифераторов пероксисом тормозит выработку гормона голода грелина и потребление пищи. Хемореактомный анализ показал, что фонтурацетам активирует белок PPAR γ ($EC_{50} = 584$ нМ). Активация PPAR γ будет способствовать усилению антигиперлипидных эффектов фонтурацетама, способствуя дальнейшему снижению аппетита.

Активация адренорецепторов типа бета-3 (ADRB3) предотвращает ожирение и дисфункцию жировой ткани,

способствует потере избыточной жировой ткани [38]. Хемореактомные оценки позволяют предполагать, что фонтурацетам ($EC_{50} = 64$ нМ) – агонист бета-3-адренергических рецепторов. Селективные агонисты бета-3-адренергических рецепторов исследуются как потенциальные препараты для лечения ожирения [39].

Ингибирование глутаматных рецепторов положительно сказывается на *центральной накоплении жира* (окружность талии, площадь висцеральной жировой ткани и др.) [40]. Хемореактомный анализ показал, что

● **Рисунок 1.** Основные результаты хемореактомного анализа фонтурацетама
● **Figure 1.** Key results of the chemoreactomic analysis of fonturacetam



Примечание. А) Константы активации (EC_{50}) целевых белков протеома. AA2R – аденозиновый рецептор A2A; AAR – аденозиновый рецептор любого типа; ADRB3 – бета-3-адренергический рецептор; GLP1R – рецептор глюкагоноподобного пептида GLP-1; S1PR5 – сфингозин-1-фосфатный рецептор 5. Б) Константы ингибирования белков (IC_{50}). CB1 – каннабиноидный рецептор 1; CB1/OPR μ – каннабиноидный рецептор 1/опиоидный рецептор μ -типа; GHRLR – рецептор грелина; H1R – гистаминовый рецептор H1; H3R – гистаминовый рецептор H3; mGluR5 – метаботропный глутаматный рецептор 5; NPY2R – рецептор-2 нейропептида Y; NPY5R – рецептор-5 нейропептида Y; OPR $\mu/\kappa/\delta$ – опиоидные рецепторы; μ / κ / δ – опиоидные рецепторы; OPRL1 – рецептор ноцицептина; ORXR1 – рецептор орексина типа 1; ORXR2 – рецептор орексина типа 2.

способствует потере избыточной жировой ткани [38]. Хемореактомные оценки позволяют предполагать, что фонтурацетам ($EC_{50} = 64$ нМ) – агонист бета-3-адренергических рецепторов. Селективные агонисты бета-3-адренергических рецепторов исследуются как потенциальные препараты для лечения ожирения [39].

Ингибирование глутаматных рецепторов положительно сказывается на *центральной накоплении жира* (окружность талии, площадь висцеральной жировой ткани и др.) [40]. Хемореактомный анализ показал, что

фонтурacetам может являться наиболее сильным ингибитором метаболитического глутаматного рецептора mGluR5 ($IC_{50} = 35$ нМ). Аллостерические модуляторы метаболитических глутамат-рецепторов mGluR1 и mGluR5 являются перспективными молекулами-кандидатами для лечения ожирения и расстройств, связанных с переизбытком [41].

Ингибирование ноцицептивного рецептора модулирует восприятие боли и двигательную активность, стимулирует стресс, тревогу и ожирение. Хемореактомный анализ показал, что фонтурacetам может ингибировать рецептор ноцицептина ($IC_{50} = 15–22$ нМ). Антагонизм ноцицептивных рецепторов противодействует формированию ожирения и депрессивных состояний [42].

Ингибирование активности гистаминовых рецепторов. Хемореактомный анализ показал возможность того, что фонтурacetам – наиболее активный ингибитор H3R ($IC_{50} = 55$ нМ). Соединения, которые усиливают высвобождение гистамина (такие как селективные антагонисты H3R), исследуются как средства для лечения ожирения [43].

Активация аденозиновых рецепторов тормозит возрастную саркопению и противодействует ожирению. Хемореактомный анализ показал, что фонтурacetам может активировать аденозиновые рецепторы типа A2A ($EC_{50} = 111$ нМ). Лиганды-активаторы рецепторов типа A2A продемонстрировали терапевтический эффект в моделях ожирения, основанных на диете с высоким содержанием жиров [44].

Активация сфингозинфосфатных рецепторов регулирует метаболизм липидов. Хемореактомный анализ показал, что рецептор-5 сфингозин-1-фосфата 5 может

активироваться фонтурacetамом ($EC_{50} = 83–92$ нМ). В эксперименте аналог сфингозин-1-фосфата FTY720 подавлял ожирение, вызванное насыщенными жирными кислотами [45].

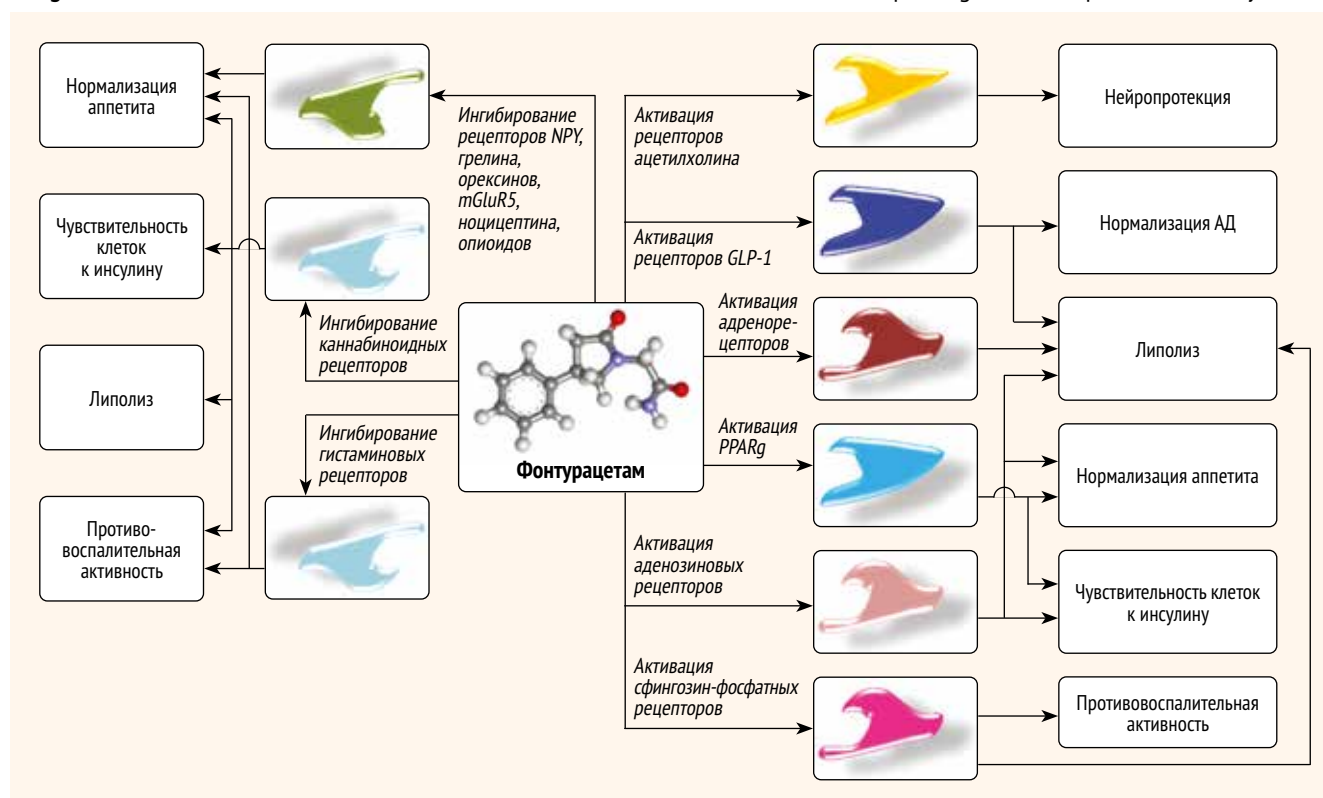
Таким образом, хемореактомное исследование фонтурacetам указало на возможные механизмы влияния препарата на обмен жиров и углеводов, тем самым повышая эффективность терапии основного заболевания (рис. 2): активация рецепторов адреналина β_3 , аденозина A1, глюкагоноподобного пептида, сфингозинфосфата, пролифераторов пероксисом γ ; ингибирование рецепторов каннабиноидов CB1, опиоидов μ , κ , δ , гистамина H1, H3, глутамата mGluR5, ноцицептина, орексина 1/2 и нейропептида Y (NPY) [26].

Хемореактомный анализ Актитропила указал на новые молекулярные механизмы фармакологического действия молекулы, обеспечивающие снижение избыточного аппетита и препятствующие накоплению избыточной массы тела. В эксперименте показано влияние фонтурacetам на прибавку массы тела, уровень глюкозы и лептина в крови у мышей на патогенной «западной диете» и у крыс линии Zucker с ожирением. S-фенилпирацетам вводили в течение 8–12 нед. [46].

Также следует отметить, что влияние фонтурacetам на уровни любых рецепторов означает, скорее всего, влияние данной молекулы на экспрессию генов, кодирующих эти рецепторы. Молекулярные механизмы влияния фонтурacetам на экспрессию генов не изучены; данный вопрос может быть систематически исследован методами хемотранскриптомного анализа нейронов и других типов клеток [47].

● **Рисунок 2.** Молекулярные механизмы воздействия фонтурacetам на механизмы развития ожирения

● **Figure 2.** Molecular mechanisms of effect of fonturacetam on the mechanisms underpinning the development of obesity



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цереброваскулярная патология является одной из ведущих причин смертности в мире и коморбидна гипертонии, гиперхолестеринемии, атеросклерозу, инсулинорезистентности, хроническому воспалению и др. Фонтурецетам – ноотропное средство с анксиолитическим, антиастеническим, противовоспалительным, нейропротекторным, психостимулирующим и метаболическим эффектами, которые могут воздействовать на различные патофизиологические звенья цереброваскулярных заболеваний. Механизмы осуществления этих фармакологических эффектов фонтурецетама (в частности, влияние на патофизиологию ожирения) изучены недостаточно.

Хемореактомный анализ фонтурецетама указал на новые молекулярные механизмы фармакологического действия молекулы, обеспечивающие снижение избыточного аппетита и препятствующие накоплению избыточной массы тела. Эти механизмы включают активацию рецепторов адреналина, аденозина, глюкагоноподобного пептида, сфингозинфосфата и пролифераторов пероксисом (PPARG) и ингибирование рецепторов каннабиноидов, опиоидов, гистамина, глутамата, ноцицептина, орексина, нейропептида Y. Полученные оценки фармакологических свойств позволяют рекомендовать фонтурецетам для лечения ожирения.

Для практического врача разных специальностей – терапевта, эндокринолога, невролога, гастроэнтеролога –

стратегия лечения пациента с метаболическим синдромом и ожирением в сочетании с цереброваскулярной патологией должна соблюдать баланс эффективности и безопасности. Фонтурецетам (Актитропил) отличается высоким профилем безопасности при отсутствии привыкания к препарату. При лечении пациентов с коморбидной патологией на фоне метаболического синдрома фонтурецетам (Актитропил) оказывает метаболическое воздействие на разные звенья регуляции обмена жиров. Такая терапия приводит к снижению активности хронического воспаления жировой ткани и устраняет у пациентов избыточный аппетит. Кроме того, снижение темпов набора жировой массы при приеме фонтурецетама отмечается вследствие улучшения качества ночного сна. Регуляция метаболической эффективности фонтурецетама основана на многоуровневой коррекции таргетных трансмисмиттеров и рецепторов контролирующих обмен жиров и углеводов (влияние на лептин, каннабиноидные рецепторы, адренорецепторы, рецепторы пероксисом). Патофизиологический механизм действия делает возможным использовать фонтурецетам как препарат выбора для комплексной терапии метаболического синдрома и ожирения у пациентов различного возраста, в том числе у пожилых.



Поступила / Received 23.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 08.04.2024

Принята в печать / Accepted 08.04.2024

Список литературы / References

- Путилина МВ. Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2022;(1):72–76. Режим доступа: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2022_72.pdf.
- Putilina MV. Effective neuromodulation as the basis of modern neuroprotection in the therapy of vascular diseases of the nervous system. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2022;(1):72–76. (In Russ.) Available at: https://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_1_2022_72.pdf.
- Zhang F, Liu L, Zhang C, Ji S, Mei Z, Li T. Association of Metabolic Syndrome and Its Components With Risk of Stroke Recurrence and Mortality: A Meta-analysis. *Neurology*. 2021;97(7):e695–e705. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012415>.
- Atti AR, Valente S, Iodice A, Caramella I, Ferrari B, Albert U et al. Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(6):625–637. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.01.214>.
- Choe SS, Huh JY, Hwang JJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:30. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>.
- Федин АИ, Соловьева ЭЮ, Миронова ОП, Федотова АВ. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):104–111. <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111>.
- Fedin AI, Solovyova EYu, Mironova OP, Fedotova AV. Treatment of asthenic syndrome in patients with chronic brain ischemia: results of the non-interventional observational program TRIUMPH. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(12):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111>.
- Лемешко ЕХ, Колесниченко ЛС, Верлан НВ, Губина ЛП, Пенсионерова ГА, Сергеева МП, Станевич ЛМ. Изучение системы глутатиона у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом типа 2 при лечении фентропилом. *Биомедицина*. 2010;1(3):87–88. Режим доступа: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/764/602>.
- Lemeshko EK, Kolesnichenko LS, Verlan NV, Gubina LP, Pensionerova GA, Sergeeva MP, Stanovich LM. Study of the glutathione system in patients with chronic cerebral ischemia and type 2 diabetes mellitus during treatment with phenotropil. *Journal Biomed*. 2010;1(3):87–88. (In Russ.) Available at: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/764/602>.
- Савченко АЮ, Захарова НС, Степанов ИН. Лечение последствий органического поражения головного мозга фентропилом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(12):22–26. Режим доступа: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x2097x1>.
- Savchenko AL, Zakharova NS, Stepanov IN. The phenotropil treatment of the consequences of brain organic lesions. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(12):22–26. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16447562>.
- Васильев ЮН, Колесникова ОА. Влияние препарата фентропил на моторные функции больных болезнью Паркинсона. *Фундаментальные исследования*. 2008;(12):74. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=4335>.
- Vasilev YuN, Kolesnikova OA. The effect of Phenotropil on motor functions of patients with Parkinson's disease. *Fundamental Research*. 2008;(12):74. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=4335>.
- Карабанов АВ, Шведков ВВ, Иллариошкин СН. Опыт применения Фентропила при болезни Паркинсона. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2009;(4):29–32. Режим доступа: <https://neurology.ru/upload/iblock/180/hgluylswgbcm9ml2ofikouy3nkfod3.pdf>.
- Karabanov AV, Shvedkov VV, Illarioshkin SN. Experience of using Phenotropil in Parkinson's disease. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2009;(4):29–32. (In Russ.) Available at: <https://neurology.ru/upload/iblock/180/hgluylswgbcm9ml2ofikouy3nkfod3.pdf>.
- Жукова НГ, Масенко АЯ, Кузнецова КС, Кичеров НА, Жукова ИА, Гапонова ОВ. Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона. *Лечащий врач*. 2023;26(6):62–68. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.009>.
- Zhukova NG, Masenko AY, Kuznetsova KS, Kicherov NA, Zhukova IA, Gaponova OV. Neurometabolic Therapy for Parkinson's Disease. *Lechaschi Vrach*. 2023;6(26):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.009>.
- Сазонов ДВ, Рябукшина ОВ, Булатова ЕВ, Малкова НА, Бабенко АВ. Опыт применения Фентропила в комплексном лечении рассеяного склероза. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006;(4):18–21. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/310141.htm.pdf>.
- Sazonov DV, Ryabukhina OV, Bulatova EV, Malkova NA, Babenko AV. Experience of using Phenotropil as part of combination therapy of multi-

- ple sclerosis. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2006;(4):18–21. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/310141.htm.pdf>.
12. Потупчик Т, Лопатина Т, Лопатин В. Ноотропные препараты в комплексной терапии хронического алкоголизма. *Врач*. 2018;29(11):21–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>. Potupchik T, Lopatina T, Lopatin V. Nootropic drugs in the complex therapy of chronic alcoholism. *Vrach*. 2018;29(11):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>.
 13. Попова ТА, Хусаинова ГХ, Прокофьев ИИ, Перфилова ВН, Тюренок ИИ, Багметова ВВ и др. Коррекция производными нейрoактивных аминокислот алкогольных повреждений митохондрий клеток сердца и головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;169(2):176–181. Режим доступа: <https://iramn.ru/journals/bbm/2020/2/4776/>. Popova TA, Khusainova GK, Prokofiev II, Perfilova VN, Tyurenkov IN, Bagmetova VV et al. Correction of alcoholic damages of cardiac and brain mitochondria by neuroactive amino acids derivatives. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;169(2):176–181. (In Russ.) Available at: <https://iramn.ru/journals/bbm/2020/2/4776/>.
 14. Девликамова ФИ. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2022;(4):36–46. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12933>. Devlikamova FI. The Efficacy and Safety of Actitropil in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: Results of Clinical Observation Program. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2022;(4):36–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12933>.
 15. Голубовская ОА, Гудзенко ОА, Шестакова ИВ, Гайнутдинова ТИ, Левчук ОО. Постинфекционный астенический синдром и возможности его коррекции. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2018;7(1):140–148. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yuivmu>. Golubovskaya OA, Gudzenko OA, Shestakova IV, Gainutdinova TI, Levchuk OO. Post-infectious asthenic syndrome and possibilities for its correction. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2018;7(1):140–148. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yuivmu>.
 16. Тюренок ИИ, Самотруева МА, Прилучный СВ. Изучение психоиммунотропной активности фенотропила при экспериментальном тиреотоксикозе. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;76(4):18–21. Режим доступа: <https://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/58>. Tyurenkov IN, Samotrueva MA, Priluchnyi SV. Psychomodulating activity of phenotropil in experimental hyperthyroidism. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2015;76(4):18–21. (In Russ.) Available at: <https://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/58>.
 17. Ахалкина ВИ, Федин АИ, Аведисова АС, Ахалкин РВ. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2004;(3):28–32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropii-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>. Akhapkina VI, Fedin AI, Avedisova AS, Akhapkin RV. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2004;(3):28–32. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropii-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>.
 18. Черный ВИ, Андронova IA, Горodник ГА, Черный ТВ, Андронova МА. Нейромедиаторные механизмы восстановления сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Медицина неотложных состояний*. 2018;(1):114–121. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/neuromediatornye-mehanizmy-vosstanovleniya-soznaniya-u-patsientov-s-tyazhelyo-cherepno-mozgovoy-travmoj>. Cherniy VI, Andronova IA, Gorodnik GA, Cherniy TV, Andronova MA. Neuromediator mechanisms of restoration of consciousness in patients with severe traumatic brain injury. *Emergency Medicine*. 2018;(1):114–121. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/neuromediatornye-mehanizmy-vosstanovleniya-soznaniya-u-patsientov-s-tyazhelyo-cherepno-mozgovoy-travmoj>.
 19. Ковалев ГИ, Ахалкина ВИ, Абаймов ДА, Фирстова ЮЮ. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2007;(4):22–26. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-kak-retseptorny-modulyator-sinapticheskoy-neuroperedachi>. Kovalev GI, Akhapkina VI, Abaimov DA, Firsova YuYu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Atmosphere. Nervous Diseases*. 2007;(4):22–26. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotropil-kak-retseptorny-modulyator-sinapticheskoy-neuroperedachi>.
 20. Фирстова ЮЮ, Абаймов ДА, Капица ИГ, Воронина ТА, Ковалев ГИ. Влияние Скополамина и ноотропного препарата Фенотропила на рецепторы нейромедиаторов мозга крыс в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). *Нейрохимия*. 2011;28(2):130–141. Режим доступа: <https://elibrary.ru/nwdebv>. Firsova YuYu, Abaimov DA, Kapitsa IG, Voronina TA, Kovalev GI. The effects of scopolamine and the nootropic drug Phenotropil on rat brain neurotransmitter receptors during testing of the conditioned passive avoidance task. *Neurochemical Journal*. 2011;28(2):130–141. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/nwdebv>.
 21. Торшин ИЮ, Громова ОА (eds). *Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine*. NY: Nova Biomedical Books; 2009. 366 p. Available at: <https://catalog.loc.gov/vwebv/search?searchCode=LCCN&searchArg=2008046451&searchType=1&permalink=y>.
 22. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Хемореактивный анализ молекул цитрулиина и малата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):30–35. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>. Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Chemoreactive analysis of citrulline malate molecules. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-30-35>.
 23. Торшин ИЮ. *Bioinformatics in the Post-Genomic Era: The Role of Biophysics*. 1st ed. NY: Nova Biomedical Books; 2006. 255 p. Available at: <https://catalog.loc.gov/vwebv/holdingsInfo?searchId=18201&recCount=25&recPointer=0&bid=14250851>.
 24. Торшин ИЮ. О формировании множеств прецедентов на основе таблиц разнородных признаков описаний методами топологической теории анализа данных. *Информатика и её применение*. 2023;17(3):2–7. <https://doi.org/10.14357/19922264230301>. Torshin IYu. On the formation of sets of precedents based on tables of heterogeneous feature descriptions using topological theory of data analysis. *Informatics and Applications*. 2023;17(3):2–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.
 25. Torshin IY. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2010;20:386–395. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
 26. Громова ОА, Торшин ИЮ. Хемореактивное исследование эффектов Актитропила (фонтуретама): молекулярные механизмы влияния на метаболизм жировой ткани. *Терапевтический архив*. 2024;96(10). <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.10.202714>. Gromova OA, Torshin IYu. Chemoreactive study of the effects of Actitropil (fonturacetam): molecular mechanisms of influence on the metabolism of adipose tissue. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(10). (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.10.202714>.
 27. Ailanen L, Vähätalo LH, Salomäki-Mytari H, Mäkelä S, Orpana W, Ruohonen ST, Savontaus E. Peripherally Administered Y2-Receptor Antagonist BIIIE0246 Prevents Diet-Induced Obesity in Mice With Excess Neuropeptide Y, but Enhances Obesity in Control Mice. *Front Pharmacol*. 2018;9:319. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00319>.
 28. Marcos P, Coveñas R. Regulation of Homeostasis by Neuropeptide Y: Involvement in Food Intake. *Curr Med Chem*. 2022;29(23):4026–4049. <https://doi.org/10.2174/0929867328666211213114711>.
 29. Wald HS, Ghidewon MY, Hayes MR, Grill HJ. Hindbrain ghrelin and liver-expressed antimicrobial peptide 2, ligands for growth hormone secretagogue receptor, bidirectionally control food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2023;324(4):R547–R555. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00232.2022>.
 30. Guillery B, Chen JA, Patel S, Luo J, Splenser A, Mody A et al. Deletion of ghrelin prevents aging-associated obesity and muscle dysfunction without affecting longevity. *Aging Cell*. 2017;16(4):859–869. <https://doi.org/10.1111/acer.12618>.
 31. Wang M, Sun X, Guo F, Luan X, Wang C, Xu L. Activation of orexin-1 receptors in the amygdala enhances feeding in the diet-induced obesity rats: Blockade with μ -opioid antagonist. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503(4):3186–3191. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.120>.
 32. Díaz-Rúa A, Chivite M, Comesaña S, Conde-Sieira M, Soengas JL. The Opioid System in Rainbow Trout Telencephalon Is Probably Involved in the Hedonic Regulation of Food Intake. *Front Physiol*. 2022;13:800218. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.800218>.
 33. Sandoval-Caballero C, Luarte L, Jiménez Y, Jaque C, Cifuentes F, Arenas GA et al. Meta-analysis of pre-clinical studies on the effects of opioid receptor ligands on food intake, motivation, and choice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;152:105288. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105288>.
 34. Chen W, Chen Z, Xue N, Zheng Z, Li S, Wang L. Effects of CB1 receptor blockade on monosodium glutamate induced hypometabolic and hypothalamic obesity in rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2013;386(8):721–732. <https://doi.org/10.1007/s00210-013-0875-y>.
 35. Jourdan T, Godlewski G, Cinar R, Bertola A, Szanda G, Liu J et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome in infiltrating macrophages by endocannabinoids mediates beta cell loss in type 2 diabetes. *Nat Med*. 2013;19(9):1132–1140. <https://doi.org/10.1038/nm.3265>.
 36. Friedrichsen MH, Endahl L, Kreiner FF, Goldwater R, Kankam M, Toubro S, Nygård SB. Results from three phase 1 trials of NNC9204-1177, a glucagon/GLP-1 receptor co-agonist: Effects on weight loss and safety in adults with overweight or obesity. *Mol Metab*. 2023;78:101801. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101801>.

37. Haq Ansari HU, Qazi SU, Sajid F, Altaf Z, Ghazanfar S, Naveed N et al. Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight and Cardiometabolic Parameters in Individuals With Obesity and Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2024;30(2):160–171. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.11.007>.
38. Hong J, Shi Y, Chen J, Mi M, Ren Q, Zhang Y et al. Konjac glucomannan attenuate high-fat diet-fed obesity through enhancing β -adrenergic-mediated thermogenesis in inguinal white adipose tissue in mice. *Glycoconj J.* 2023;40(5):575–586. <https://doi.org/10.1007/s10719-023-10131-w>.
39. Dąbrowska AM, Dudka J, Mirabegron, A Selective β_3 -Adrenergic Receptor Agonist, as a Potential Anti-Obesity Drug. *J Clin Med.* 2023;12(21):6897. <https://doi.org/10.3390/jcm12216897>.
40. Chaouche L, Marcotte F, Maltais-Payette I, Tchernof A. Glutamate and obesity – what is the link?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024;27(1):70–76. <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000991>.
41. Yohn SE, Galbraith J, Calipari ES, Conn PJ. Shared Behavioral and Neurocircuitry Disruptions in Drug Addiction, Obesity, and Binge Eating Disorder: Focus on Group I mGluRs in the Mesolimbic Dopamine Pathway. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(5):2125–2143. <https://doi.org/10.1021%2Facchemneuro.8b00601>.
42. Witkin JM, Statnick MA, Rorick-Kehn LM, Pintar JE, Ansonoff M, Chen Y et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence. *Pharmacol Ther.* 2014;141(3):283–299. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.10.011>.
43. Mika K, Szafarz M, Zadrozna M, Nowak B, Bednarski M, Szczepańska K et al. KSK-74: Dual Histamine H3 and Sigma-2 Receptor Ligand with Anti-Obesity Potential. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7011. <https://doi.org/10.3390/ijms23137011>.
44. Kim K, Im H, Son Y, Kim M, Tripathi SK, Jeong LS, Lee YH. Anti-obesity effects of the dual-active adenosine A2A/A3 receptor-ligand LJ-4378. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(12):2128–2136. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01224-x>.
45. Rivas DA, Rice NP, Ezzyat Y, McDonald DJ, Cooper BE, Fielding RA. Sphingosine-1-phosphate analog FTY720 reverses obesity but not age-induced anabolic resistance to muscle contraction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019;317(3):C502–C512. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00455.2018>.
46. Zvejniece L, Svalbe B, Vavers E, Makrecka-Kuka M, Makarova E, Liepins V et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;160:21–29. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.07.009>.
47. Торшин ИЮ, Рубашкина АН, Громова ОА. Хемотранскриптомный анализ эффектов молекулы 7-гидроксиматаирезинола на опухолевые клетки молочной железы человека линии MCF7. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2023;17(5):584–596. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409>.
- Torshin IYu, Rubashkina AN, Gromova OA. Chemotranscriptomic analysis of the effects of the 7-hydroxymatairesinol molecule on human breast tumor cells of the MCF7 line. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023;17(5):584–596. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Л.Б. Лазебник
 Написание текста – О.А. Громова, И.Ю. Торшин
 Сбор и обработка материала – И.Ю. Торшин
 Обзор литературы – О.А. Громова
 Редактирование – Л.Б. Лазебник
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.А. Громова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin, Leonid B. Lazebnik
 Study concept and design – Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin
 Text development – Ivan Yu. Torshin
 Collection and processing of material – Ivan Yu. Torshin
 Literature review – Olga A. Gromova
 Material analysis – Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin, Leonid B. Lazebnik
 Statistical processing – Ivan Yu. Torshin
 Editing – Leonid B. Lazebnik
 Approval of the final version of the article – Olga A. Gromova

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com
Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2
Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ecgarticle@gmail.com

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; unesco.gromova@gmail.com
Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Physcal. and Mathem.), Cand. Sci. (Chem.), Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia
Leonid B. Lazebnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; ecgarticle@gmail.com

Аntenатальное применение глюкокортикоидов и программирование здоровья детей

А.В. Шайтарова✉, <https://orcid.org/0000-0002-8632-3075>, annashaytarova@mail.ru

Л.А. Суплотова, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotoval@mail.ru

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Введение. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы, является одним из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных заболеваний, частота которого составляет от 1:9000 до 1:15000 живых новорожденных. С середины 1980-х годов во многих медицинских центрах мира применяется антенатальная терапия дексаметазоном с целью предотвращения вирилизации у XX-плодов с дефицитом 21-гидроксилазы. Лечение эффективно снижает вирилизацию, но его потенциальные долгосрочные побочные эффекты в значительной степени неизвестны. **Цель.** Оценить долгосрочные эффекты антенатальной терапии дексаметазоном на физическое и интеллектуальное развитие детей.

Материалы и методы. Проведено проспективное лонгитудинальное исследование особенностей физического, нервно-психического и интеллектуального развития детей ($n = 288$) от матерей с адренополовой гиперандрогенией, которые принимали дексаметазон во время беременности с целью профилактики репродуктивных потерь, и детей ($n = 107$) от матерей с высокими биохимическими маркерами адренополовой гиперандрогении, которые дексаметазон не принимали.

Результаты. По достижении школьного возраста у детей основной и контрольной групп выявлены значимые различия в частоте избытка массы тела и ожирения ($p = 0,04$) и показателей интеллекта ($p = 0,0004$). У школьников, матери которых принимали дексаметазон в I и II триместрах беременности, показатель IQ был значительно ниже, чем у детей контрольной группы ($p = 0,004$; $p = 0,0005$ соответственно). Установлена тенденция к взаимосвязи между показателями IQ детей в школьном возрасте и сроком начала терапии дексаметазоном у матери ($r = 0,27$; $p = 0,004$).

Выводы. Применение дексаметазона у беременных женщин в ранние сроки гестации оказывает отсроченные негативные эффекты на физическое и интеллектуальное развитие детей.

Ключевые слова: пренатальная терапия, дексаметазон, познавательные способности, дети, исходы

Для цитирования: Шайтарова АВ, Суплотова ЛА. Антенатальное применение глюкокортикоидов и программирование здоровья детей. *Медицинский совет.* 2024;18(6):132–139. <https://doi.org/10.21518/ms2024-035>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Antenatal dexamethasone treatment and long-term programming

Anna V. Shaitarova✉, <https://orcid.org/0000-0002-8632-3075>, annashaytarova@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotoval@mail.ru

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Introduction. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency (21OHD) is one of the most common autosomal recessive disorders, affecting 1:9000-1:15000 live births. During the last twenty years in most countries prenatal DEX-treatment has been used to prevent genital virilisation and androgen excess outcome on sex brain differentiation of XX-foetus with 21-hydroxylase deficiency. Fetal DEX-treatment for the prevention of prenatal virilization of genitalia in girls affected by classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) has been used in many medical centers worldwide since the mid-1980s. The treatment is effective in reducing virilization, but the potential long-term outcome has only been investigated in a minority of treated cases.

Aim. To study possible long-term effects of prenatal glucocorticoid treatment on children cognition and physical development.

Materials and methods. The prospective research of intellectual development patterns of 288 children from mothers prenatally treated with dexamethasone, and of 107 children (the observational group) from mothers, not treated with dexamethasone, with high biochemical markers of adrenal hyperandrogenism.

Results. Significant differences of frequency of overweight and obesity ($p = 0.04$); of intellectual quotients ($p = 0.0004$) in school-aged children have been revealed in the treatment group vs observational group. The level of general intelligence of school-aged children whose mothers have been treated with dexamethasone in I and II trimesters of pregnancy is considerably lower than that of children from the observational group ($p = 0.004$; $p = 0.0005$, respectively). The tendency of correlation between IQ quotients of school-aged children and the initiation date of prenatal dexamethasone treatment has been established ($r = 0.27$; $p = 0.004$).

Conclusion. Prenatal DEX-treatment at an early gestation can result in significant adverse effects on intellectual abilities and physical development of children furtheron.

Keywords: prenatal treatment, dexamethasone, cognition, children, outcomes

For citation: Shaitarova AV, Suplotova LA. Antenatal dexamethasone treatment and long-term programming. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6):132–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-035>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Значимым научным открытием конца XX в. стала концепция «метаболического программирования», в основе которой лежит представление о том, что сформировавшийся внутриутробно характер метаболизма в дальнейшем способен влиять на риск развития хронических неинфекционных заболеваний, продолжительность жизни, когнитивные функции ребенка и состояние здоровья взрослого человека. В 1992 г. D. Barker и J. Hales впервые представили мировому научному сообществу концепцию метаболического программирования. Основываясь на результатах эпидемиологических исследований, авторы высказали гипотезу «бережливого фенотипа», согласно которой неблагоприятные события на ранних этапах развития эмбриона и плода, включая неполноценное питание беременной женщины, являются факторами риска развития ожирения, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни. Многочисленные исследования, проведенные за последние десятилетия, подтвердили данную теорию, продемонстрировали связь между характером питания в первые 1 000 дней жизни и развитием у взрослых ожирения [1, 2], сахарного диабета 2-го типа [3], артериальной гипертензии [4] и общих маркеров метаболического синдрома [5, 6]. Дальнейшее исследование гипотезы бережливого фенотипа позволило изучить влияние других стрессовых состояний антенатального периода (гипоксия, болезнь матери, введение экзогенных глюкокортикоидов) на развитие плода и риск заболеваний в последующем. По результатам проспективного исследования, проведенного в Дании в когорте детей, матери которых принимали глюкокортикостероиды во время беременности, была установлена связь между антенатальным курсом глюкокортикостероидов и повышенным риском развития депрессии и повышенной тревожности у детей [7]. Исследование, проведенное в Швеции, продемонстрировало связь между пренатальным лечением дексаметазоном в первом триместре беременности при риске классической врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) и изменением структур головного мозга, контролирующих когнитивные функции, в т. ч. вербальную рабочую память [8]. Исследование влияния пренатального лечения дексаметазоном женщин с ВДКН на ранних сроках гестации на метилирование всего генома у детей, получавших дексаметазон антенатально, но не пораженных данным заболеванием, по сравнению со здоровыми детьми из общей популяции Швеции, показало связь между метилированием ДНК и антенатальным курсом дексаметазона в I триместре. Определено влияние антенатального дексаметазона на метилирование ДНК Т-клеток, определяющих функционирование иммунной системы и воспаление [9]. Недавнее исследование,

проведенное на модели животных, показало, что применение дексаметазона в ранние сроки гестации может привести к снижению пиковой костной массы и предрасположенности к остеопорозу у потомства [10]. В высоких концентрациях глюкокортикоиды (ГК) могут преодолевать ферментативный барьер плаценты, представленный, в частности, активной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой 2-го типа (11 β -ГСД 2) и в последующем связываться с глюкокортикоидными рецепторами (ГКР) плода, которые экспрессируются в цитоплазме большинства клеток, особенно в различных областях головного мозга, связанных с реакцией на стресс и определяющих формирование когнитивных способностей, – область CA1 гиппокампа, зубчатая извилина, ядра миндалины, ядра гипоталамуса, медиальная префронтальная кора [11–13]. Эти области, важные для исполнительных функций, эмоциональной регуляции и памяти [14, 15], уязвимы к действию высоких доз глюкокортикоидов. Дексаметазон назначают беременным женщинам с риском рождения ребенка с классическим вариантом дефицита 21-гидроксилазы для предотвращения вирилизации плода женского пола с врожденной дисфункцией коры надпочечников антенатально. Отчеты исследований возможных отсроченных последствий антенатального применения дексаметазона показывают противоречивые результаты в отношении интеллектуального развития. В некоторых исследованиях дети и взрослые от матерей, принимавших дексаметазон, имеют более низкие показатели интеллектуального развития [16–22], в других исследованиях интеллектуальные способности, независимо от возраста, не страдают [23]. Сложность интерпретации результатов исследования долгосрочных эффектов антенатальной терапии дексаметазоном может быть обусловлена применением различных нейрофизиологических тестов для оценки интеллекта у детей в разных странах. В Российской Федерации до настоящего времени подобных исследований не проводилось. Принимая во внимание данные литературы, мы предположили, что антенатальное воздействие дексаметазона может влиять на физическое и интеллектуальное развитие детей после рождения. В частности, мы рассматривали гипотезы о взаимосвязи дозы, сроков и длительности курсов глюкокортикоидов и степенью выраженности когнитивных расстройств в последующем.

Цель – оценить долгосрочные эффекты антенатальной терапии дексаметазоном на физическое и интеллектуальное развитие детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное когортное исследование проводится с 2002 г. по настоящее время в условиях ГБУЗ ТО «ОКБ №1» и Университетской клиники ФГБОУ ВО «Тюменский

государственный медицинский университет» МЗ РФ. В исследование были включены 395 детей, в т. ч. 288 детей (основная группа) от матерей с адреналовой гиперандрогенией, которые принимали дексаметазон во время беременности с целью профилактики репродуктивных потерь в соответствии с приказом МЗСР РФ от 10.03.2003 г. №50 (признан утратившим силу 29.04.2013, приказ МЗСР РФ №268). В контрольную группу включены 107 детей от матерей с высокими биохимическими маркерами адреналовой гиперандрогении, которые дексаметазон не принимали. За период наблюдения дети из основной группы ($n = 288$) были обследованы в возрасте 1 года ($n = 144$), в возрасте 2 лет ($n = 58$), в возрасте 3 лет ($n = 26$) и в младшем школьном возрасте (в среднем 7, 8 лет, 7–9 лет) ($n = 90$). 57 детей раннего и 50 детей младшего школьного возраста были включены в контрольную группу. Группа контроля была подобрана методом паракопий по данным гинекологического, акушерского анамнеза матерей, особенностям течения беременностей. По сроку гестации при рождении, полу и возрасту детей на момент проведения исследования различий в основной и контрольной группах также не отмечалось ($p > 0,05$). Ретроспективный анализ медицинской документации показал, что среднесуточная доза антенатального дексаметазона составляла $2,44 \pm 1,17$ мкг/кг массы тела, а продолжительность лечения глюкокортикоидами варьировала от 6 до 24 нед. ($22,8 \pm 1,6$ нед.). В зависимости от срока гестации, в котором была начата терапия дексаметазоном, дети основной группы были распределены следующим образом: 30 детей от матерей, принимавших дексаметазон с I триместра беременности (подгруппа 1), 30 детей – прием матерью дексаметазона во II триместре (подгруппа 2), 30 детей – прием матерью дексаметазона в III триместре беременности (подгруппа 3). В указанных подгруппах не установлено различий по возрасту детей ($p = 0,3$), дозе ($p = 0,5$) и длительности приема дексаметазона ($p = 0,8$) у матерей в анамнезе.

Оценка физического развития детей проводилась с использованием перцентильных номограмм ВОЗ, 2007. Оценка нервно-психического развития детей в раннем возрасте проводилась по методике И.А. Скворцова, Н.А. Ермоленко. Исследование интеллектуального развития детей после достижения младшего школьного возраста было проведено с использованием детской формы теста Векслера (WISCIII). Проведен анализ уровня вербально-логического мышления, запаса сведений и знаний, долговременной памяти (субтесты «Осведомленность», «Понятливость», «Сходство»); объема кратковременной и оперативной памяти (субтест «Арифметика»); уровня речевого развития, состояние активного и пассивного словаря (субтест «Словарный»); объема кратковременной слуховой и зрительно-речевой памяти (субтест «Повторение цифр»); уровня сформированности произвольного внимания, функции произвольной регуляции и организации собственной деятельности, регулирующей функции внутренней речи (субтесты «Недостающие детали», «Последовательные картинки»).

Настоящее клиническое исследование было одобрено комитетом по этике и проведено в соответствии

с Хельсинкской декларацией. Все родители/опекуны пациентов, включенных в исследование, подписали информированное согласие пациента.

Обработку полученных данных проводили с использованием параметрических и непараметрических статистических методов в программе Statistica 7 с расчетом среднего значения, стандартного отклонения, минимума и максимума, t -критерия Стьюдента и теста χ^2 . Анализ корреляций между переменными проводили по методу Спирмена (r). Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимым результатом теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования мы сравнили демографические характеристики диад «мать – ребенок» между основной и контрольной группами. Всего в исследовании приняли участие 395 пар «мать – ребенок», включая 288 (72,7%) матерей, принимавших дексаметазон во время беременности. Между группами не было отмечено различий в показателях возраста, значениях индекса массы тела (ИМТ) до наступления беременности, частоты избытка массы тела и ожирения во время гестации у матерей, пола и результатов 1- и 5-минутных оценок по шкале APGAR у новорожденных (табл. 1).

Также мы не выявили различий в показателях общего развития новорожденных (рис. 1, 2). В основной группе новорожденных малый вес к сроку гестации был отмечен у 13,3% доношенных детей и у 35,7% недоношенных, что не имело статистически значимых различий с его частотой в группе контроля ($\chi^2 = 0,003$ при $p = 0,95$).

По результатам оценки физического развития детей в периоде раннего детства нами не было установлено значимых различий показателей массы тела (табл. 2) и роста (табл. 3) в основной и контрольной группах.

Однако при анализе антропометрических показателей детей после достижения школьного возраста мы выявили значимые различия. Так, в основной группе детей было установлено статистически значимое преобладание школьников (20%) с избытком массы тела и ожирением ($\text{SDS IMT} > 1,0 \text{ SD}$) (рис. 3).

По результатам исследования нервно-психического развития детей мы не наблюдали значимых различий между основной и контрольной группами в любом из тестов, оценивающих нервно-психическое развитие детей в раннем возрасте ($p > 0,5$) [24]. Однако по достижении школьного возраста у детей основной и контрольной групп были выявлены значительные различия в значении средних показателей общего интеллекта ($p = 0,0004$). Сравнительный анализ, проведенный с учетом сроков старта антенатальной глюкокортикоидной терапии, показал, что средний показатель уровня общего интеллекта у детей, матери которых принимали дексаметазон в I (подгруппа 1) и II (подгруппа 2) триместрах беременности, значительно ниже, чем у детей контрольной группы ($p = 0,004$; $p = 0,0005$) (рис. 4).

В целом по общему показателю интеллекта у 63,2% детей контрольной группы отмечен «весьма высокий уровень

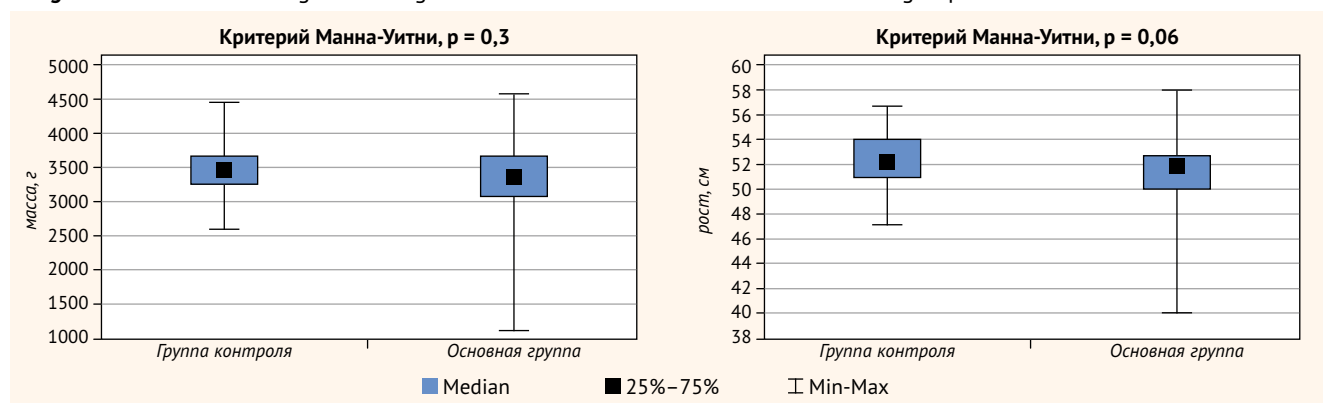
● **Таблица 1.** Характеристики диад «мать – ребенок» в основной группе и подгруппах, стратифицированных в зависимости от срока гестации, в котором была начата терапия дексаметазоном, ($M \pm \sigma$)

● **Table 1.** Characteristics of "mother – infant" dyads in the treatment group and subgroups stratified by date of initiation of prenatal dexamethasone treatment, ($M \pm \sigma$)

Переменные	Основная группа (n = 288)	Группа контроля (n = 107)	Подгруппы школьников из основной группы			p основная/ контроль
			1 (n = 30)	2 (n = 30)	3 (n = 30)	
Материнские характеристики						
Возраст, г.	26,1 ± 4,14	25,44 ± 4,44	26,25 ± 2,99	26,38 ± 4,29	25,57 ± 4,15	0,6
Пренатальный ИМТ, кг/м²	24,47 ± 5,34	24,28 ± 4,42	24,93 ± 3,77	23,51 ± 4,57	26,07 ± 6,54	0,86
Избыток массы тела во время гестации, (%)	22,6	25,0	16,7	8,1	19,0	0,84
Ожирение во время гестации, (%)	14,5	6,3	8,0	13,5	9,5	0,67
Неонатальные характеристики						
Гестационный возраст при рождении, нед.	38,92 ± 1,74	39,35 ± 0,81	38,83 ± 1,6	38,97 ± 2,13	39,35 ± 0,81	0,38
Пол, (%) • Мужской • Женский	54,7 45,3	60 40	66,7 33,3	54,1 45,9	52,4 47,8	0,68
Оценка по шкале APGAR • 1 мин, (%) • 8 • 9	39,7 1,7	52,6 0	50 0	43,8 0	30 0	0,73
Оценка по шкале APGAR • 5 мин, (%) • 8 • 9	58,6 19,0	57,9 21,1	16,7 33,3	65,6 15,6	60 20	0,95
Малый вес к сроку гестации, (%)	9,4	0	0	8,1	14,3	0,16
Недоношенность, (%)	9,4	0	16,7	5,4	0	0,32

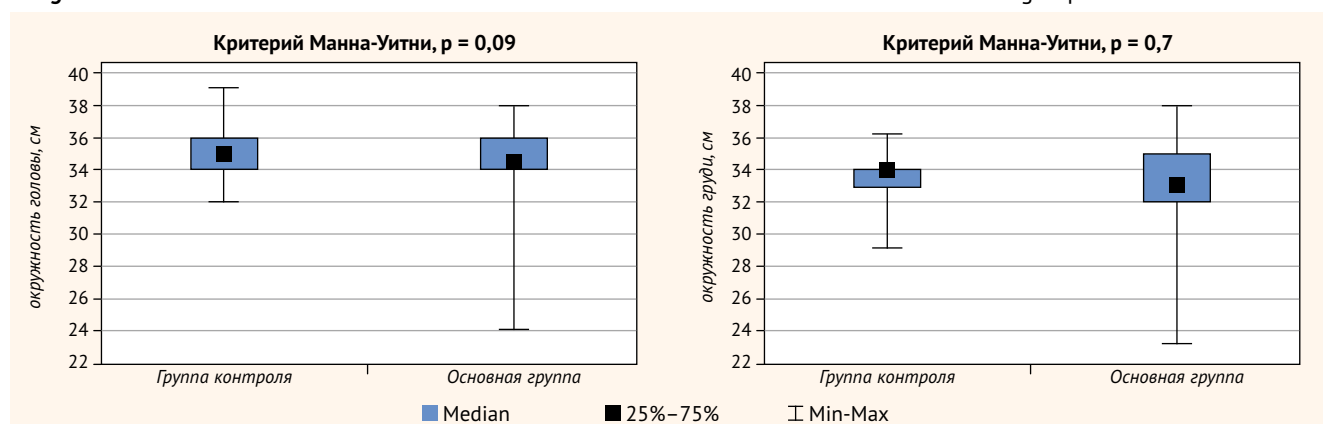
● **Рисунок 1.** Показатели массы тела и роста при рождении у детей основной и контрольной групп

● **Figure 1.** Indicators of weight and height in newborn of treatment and observational groups



● **Рисунок 2.** Показатели окружности головы и грудной клетки у детей основной и контрольной групп

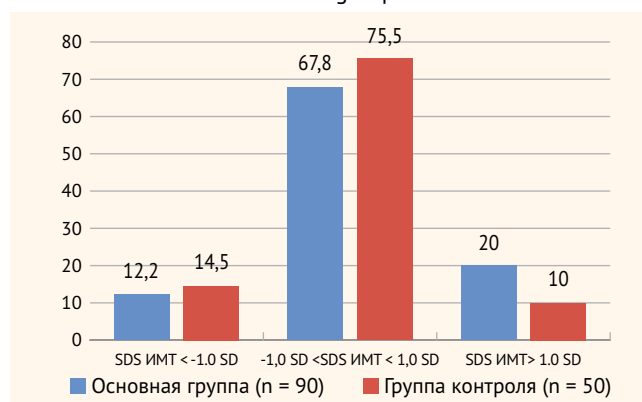
● **Figure 2.** Indicators of head and chest circumference in newborn of treatment and observational groups



● **Таблица 2.** Масса тела детей в раннем возрасте, кг ($M \pm \sigma$)
 ● **Table 2.** Weight in early childhood, ($M \pm \sigma$)

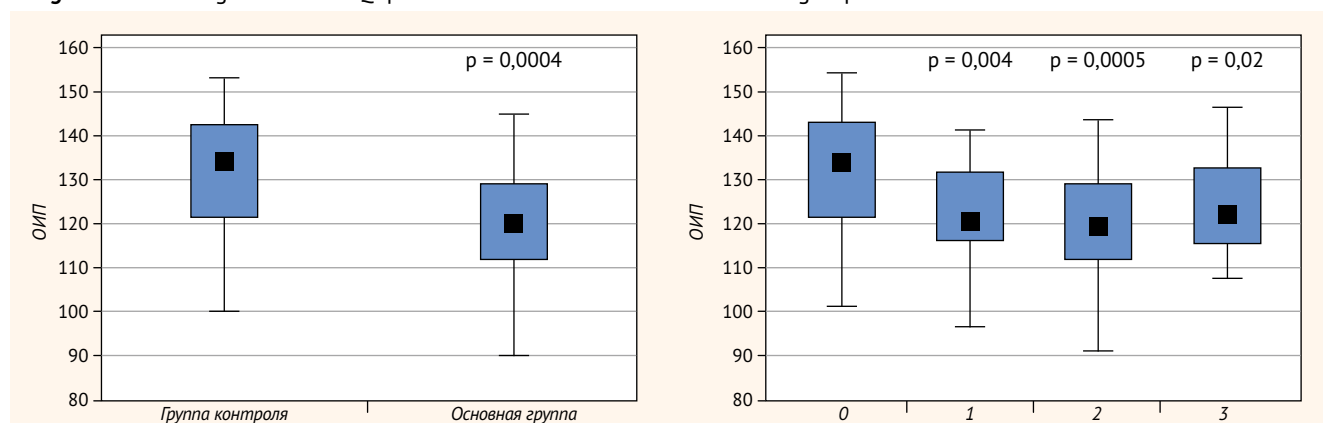
Возраст, годы	Группа	Девочки			Мальчики		
		М	Б	р	М	Б	р
1	Осн.	9,99	1,28	1,0	10,61	1,31	0,3
	Контр.	10,2	1,4		10,66	1,58	
2	Осн.	11,65	1,39	0,33	11,52	0,72	1,0
	Контр.	12,45	2,84		13,11	2,33	
3	Осн.	14,33	0,24	0,13	13,85	0,16	0,08
	Контр.	13,95	1,58		15,8	4,29	

● **Рисунок 3.** Показатели SDS IMT у детей основной и контрольной групп в школьном возрасте
 ● **Figure 3.** Indicators of SDS BMI in school age children of treatment and observational groups



интеллекта» (показатель IQ 130 и выше), тогда как в основной группе данный показатель определен лишь у 22,2% детей ($\chi^2 = 10,3$; $p = 0,001$). «Высокий интеллект» (показатель IQ 120–129) в контрольной группе демонстрировали 15,0% детей, в основной – 28,9% ($\chi^2 = 1,8$; $p = 0,18$). Уровень «хорошая норма» (показатель IQ 110–119) был отмечен нами у 5,3% детей в контрольной группе и у 31,1% детей в основной группе ($\chi^2 = 8,04$; $p = 0,005$). «Средний уровень интеллекта» (показатель IQ 90–110) – у 16,5% детей контрольной группы и у 16,7% детей основной группы

● **Рисунок 4.** Показатели индекса IQ у школьников основной и контрольной групп
 ● **Figure 4.** School age children's IQ quotient of treatment and observational groups



0 – группа контроля, подгруппа 1 – прием дексаметазона в I триместре гестации, подгруппа 2 – во II триместре, подгруппа 3 – прием дексаметазона в III триместре.

● **Таблица 3.** Рост детей в раннем возрасте, см ($M \pm \sigma$)
 ● **Table 3.** Height in early childhood, ($M \pm \sigma$)

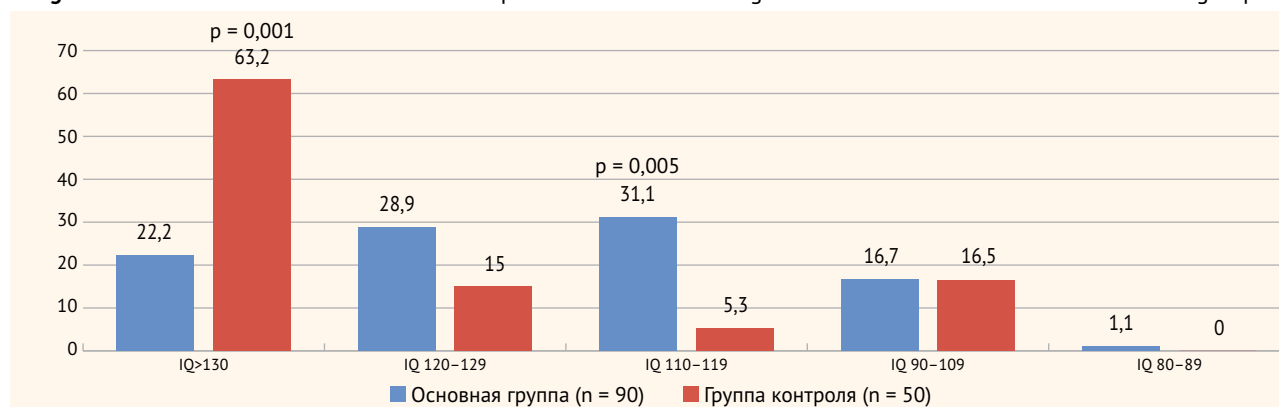
Возраст, годы	Группа	Девочки			Мальчики		
		М	Б	р	М	Б	р
1	Осн.	75,09	3,28	0,9	76,9	2,21	0,2
	Контр.	74,2	2,36		75,9	2,68	
2	Осн.	85,5	3,1	0,1	84,8	3,59	1,0
	Контр.	85,5	2,23		88,7	5,27	
3	Осн.	95,16	0,89	0,3	95,3	1,43	0,3
	Контр.	95,75	2,33		98,1	5,19	

($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,93$). У 1,1% детей основной группы уровень интеллекта соответствовал показателю «сниженная норма» (показатель IQ 80–89) (рис. 5).

Общий интеллектуальный показатель является индикатором интеллекта. Вербальный интегральный показатель (ВИП) отражает подструктуру общего интеллекта, функционирование которой осуществляется в вербально-логической форме с преимущественной опорой на знания. Невербальный интегральный показатель (НИП), характеризует подструктуру общего интеллекта, деятельность которой связана не столько со знаниями, сколько со сформировавшимися на их основе умениями индивида и особенностями его психофизических, сенсомоторных и перцептивных характеристик. Последующий анализ показал, что дети, матери которых принимали дексаметазон в I и II триместрах беременности, демонстрируют значительно более низкие суммарные шкальные оценки общего интеллектуального показателя (ОИП), вербального интегрального показателя (ВИП) и невербального интегрального показателя (НИП) интеллекта (табл. 4).

При изучении взаимосвязей между показателями интеллектуального развития детей и сроком инициации антенатальной терапии дексаметазоном мы выявили умеренную корреляцию между показателем уровня невербального интеллекта (НИП) и сроком начала терапии дексаметазоном ($r = 0,27$; $p = 0,004$); между ОИП и началом терапии дексаметазоном у матери ($r = 0,23$; $p = 0,05$);

● **Рисунок 5.** Характеристики уровня интеллектуального развития школьников основной и контрольной групп
 ● **Figure 5.** Characteristics of intellectual development levels in school age children of treatment and observational groups



● **Таблица 4.** Интегральные показатели интеллекта детей, матери которых принимали дексаметазон во время беременности
 ● **Table 4.** Integral indicators of general intelligence of DEX-treated children

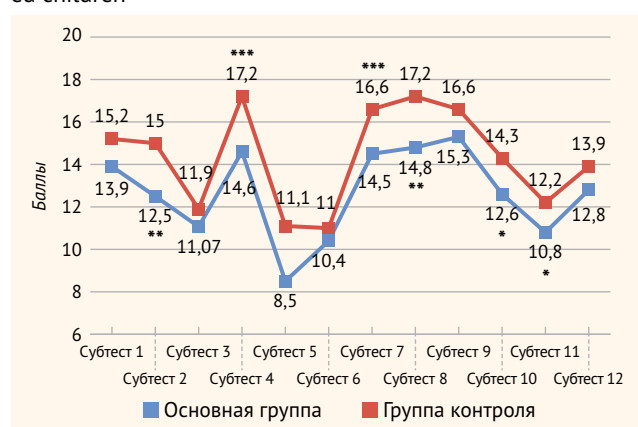
Показатели	Группа контроля (n = 50) M ± σ	Подгруппы основной группы			Границы нормативных значений
		1 (n = 30) M ± σ	2 (n = 30) M ± σ	3 (n = 30) M ± σ	
ВИП	127,13 ± 1,5	112,5 ± 2,87*	109,5 ± 2,72**	115,46 ± 2,63	70,3-136,7
НИП	139,20 ± 1,9	121,75 ± 3,11**	124,53 ± 2,33*	130,38 ± 3,61#	80,9-119,3
ОИП	136,26 ± 1,7	118,54 ± 2,9*	118,23 ± 2,7*	124,53 ± 3,23	84,0-121,6

Примечание: #p < 0,05 – при сравнении групп 1–3; *p < 0,01 – при сравнении с группой контроля; **p < 0,001 – при сравнении с группой контроля.

ВИП и началом глюкокортикоидной терапии у матери ($r = 0,19$; $p = 0,05$). Анализ интеллектуального развития школьников по результатам вербальных субтестов (1–6) выявил более низкие оценки по субтестам, оценивающим уровень логического и абстрактного мышления, способность к анализу ситуации ($p = 0,02$ и $p = 0,003$ в подгруппах 1 и 2 при сравнении с группой контроля); уровень вербально-логического мышления ($p = 0,003$, $p = 0,0006$ в подгруппах 1 и 2 при сравнении с группой контроля). При анализе структуры невербальной части интеллекта основные различия между группами были выявлены при оценке уровня перцептивных способностей детей. Уровень сформированности произвольного внимания (устойчивость, распределение, концентрация), функции произвольной регуляции и организации собственной деятельности, пространственного восприятия и зрительно-пространственной деятельности, регулирующей функции внутренней речи, значительно ниже у детей основной группы (субтест 7 «Недостающие детали», $p = 0,003$; субтест 8 «Последовательные картинки», $p = 0,009$) (рис. 6).

В исследовании мы выявили значительно более низкие средние значения интегрального невербального показателя интеллекта у детей, матери которых получали дексаметазон в I и II триместрах беременности ($p = 0,009$; $p = 0,002$). Различий средних значений невербального интегрального показателя в контрольной группе и группе детей, матери которых получали дексаметазон в III триместре, не отмечено ($p = 0,1$). Мы не выявили зависимости между показателями интеллекта и дозой дексаметазона у матерей в период гестации. Однако по результатам исследования была отмечена тенденция к более низким

● **Рисунок 6.** Значения показателей интеллекта по вербальным и невербальным субтестам у детей, матери которых принимали дексаметазон во время беременности
 ● **Figure 6.** Verbal and Non-Verbal subtest scores of DEX-treated children



*- p < 0,05; **- p < 0,01; ***- p < 0,005.

показателям интеллекта у детей при более раннем начале терапии дексаметазоном у матери ($r = 0,27$; $p = 0,004$).

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что антенатальное применение дексаметазона может оказывать отсроченные неблагоприятные эффекты на физическое и интеллектуальное развитие в последующем. Мы не выявили статистически значимой связи между дозой дексаметазона в период беременности у матери и изменением показателей интеллекта у детей в последующем. Однако мы определили прямую связь между сроком начала антенатальной терапии дексаметазоном и степенью снижения интеллектуальных показателей у детей в последующем.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день лишь несколько исследований изучали долгосрочные последствия антенатального применения глюкокортикоидов для интеллектуального развития детей. Более того, эти исследования сообщают о противоречивых эффектах и не позволяют сделать однозначные выводы о возможных негативных исследованиях, связанных с лечением [17]. В некоторых исследованиях дети от матерей с ВДКН, получавшие дексаметазон антенатально, в школьном возрасте имели более низкие показатели IQ по результатам теста Векслера, чем дети из группы контроля [22], в других исследованиях на аналогичных группах исследования общий показатель интеллекта, независимо от возраста, не страдал, однако отмечалась низкая производительность в тестах исполнительных функций, таких как вербальная, зрительно-пространственная рабочая память, которые определяют в последующем успешность в обучении [25]. Сложность интерпретации результатов исследований отсроченных эффектов антенатальных глюкокортикоидов обусловлена тем, что большинство исследователей не разделяют обследуемых детей от матерей, получавших дексаметазон, на имеющих подтвержденный диагноз «ВДКН» и не пораженных данным заболеванием, что затрудняет понимание дополнительного или модулирующего воздействия заболевания на результаты оценки показателей интеллекта. У пациентов с ВДКН выявлено нарушение вербальной рабочей памяти, что, в свою очередь, предопределяло более низкую производительность при выполнении пространственных и арифметических задач [26]. Результаты, полученные нами, согласуются с предыдущими исследованиями, демонстрирующими негативные эффекты пренатального лечения дексаметазоном, проводимого в первом триместре беременности у женщин с ВДКН, на показатели интеллекта их здоровых дочерей (без ВДКН). При сравнении показателей теста Векслера девочек, получавших дексаметазон (DEX-девочки) антенатально, со сверстницами, его не получавшими и не входившими в группу риска по ВДКН, DEX-девочки показали худшие результаты по нескольким субтестам. Они набрали меньше баллов по показателям как вербального, так и невербального интеллекта, наблюдалось негативное влияние на скорость

невербальной обработки информации и на зрительно-пространственную рабочую память [21]. Результаты данного исследования также соответствуют результатам, полученным A. Maryniak et al. у девочек без ВДКН, рожденных от матерей с подтвержденным заболеванием и получавших дексаметазон в течение беременности. По результатам исследования значений субтестов, характеризующих вербальный и невербальный интеллект, и сравнения их с показателями девочек без ВДКН от матерей с заболеванием, не получавших дексаметазон во время беременности, у DEX-девочек были отмечены низкие значения субтестов, характеризующих пространственное восприятие и зрительно-пространственную деятельность, регулирующую функцию внутренней речи [27]. Таким образом, приведенные результаты исследований показывают, что применение дексаметазона в раннем неонатальном периоде может негативно сказываться на здоровье детей в последующем и его нельзя считать безопасным для использования в профилактике вирилизации плода у беременных женщин с ВДКН.

ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования демонстрируют, что применение дексаметазона у беременных имеет отсроченные негативные последствия на физическое и когнитивное развитие детей в последующем. Применение дексаметазона в ранние сроки беременности повышает частоту развития избытка массы тела и ожирения у детей в школьном возрасте ($p = 0,04$). Антенатальная терапия дексаметазоном, назначенная в ранние сроки гестации, приводит к значимым отсроченным негативным эффектам на интеллектуальные способности у детей в младшем школьном возрасте: снижению уровня речевого развития ($p = 0,005$), вербально-логического мышления ($p = 0,0003$), сформированности произвольного внимания ($p = 0,01$) и способности организации, регуляции деятельности ($p = 0,01$). Степень снижения интеллектуальных показателей у детей зависит от сроков начала антенатальной терапии дексаметазоном ($r = 0,27$; $p = 0,004$).

Поступила / Received 25.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2024
Принята в печать / Accepted 12.02.2024

Список литературы / References

- Koletzko B. 1.4.2 Early Nutrition Impact on Long-Term Health. *World Rev Nutr Diet*. 2022;124:87–93. <https://doi.org/10.1159/000517240>.
- Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Lopez-Frias M, Diaz-Castro J. Impact of Early Nutrition, Physical Activity and Sleep on the Fetal Programming of Disease in the Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(12):3900. <https://doi.org/10.3390/nu12123900>.
- Vaiserman A, Lushchak O. Prenatal Malnutrition-Induced Epigenetic Dysregulation as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Int J Genomics*. 2019;2019:3821409. <https://doi.org/10.1155/2019/3821409>.
- Nüsken E, Voggel J, Fink G, Dötsch J, Nüsken KD. Impact of early-life diet on long-term renal health. *Mol Cell Pediatr*. 2020;7(1):17. <https://doi.org/10.1186/s40348-020-00109-1>.
- Simeoni U, Armengaud JB, Siddeek B, Tolsa JF. Perinatal Origins of Adult Disease. *Neonatology*. 2018;113(4):393–399. <https://doi.org/10.1159/000487618>.
- Vickers MH. Early life nutrition and neuroendocrine programming. *Neuropharmacology*. 2022;205:108921. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108921>.
- Laugesen K, Sørensen HT, Jørgensen JOL, Petersen I. In utero exposure to glucocorticoids and risk of anxiety and depression in childhood or adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;141:105766. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105766>.
- Van't Westeinde A, Karlsson L, Messina V, Wallenstein L, Brösamle M, Dal Maso G et al. An update on the long-term outcomes of prenatal dexamethasone treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Connect*. 2023;12(4):e220400. <https://doi.org/10.1530/EC-22-0400>.
- Karlsson L, Barbaro M, Ewing E, Gomez-Cabrero D, Lajic S. Epigenetic Alterations Associated With Early Prenatal Dexamethasone Treatment. *J Endocr Soc*. 2018;3(1):250–263. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00377>.
- Jiang T, Xiao H, Li B, He H, Wang H, Chen L. LOX overexpression programming mediates the osteoclast mechanism of low peak bone mass in female offspring rats caused by pregnant dexamethasone exposure. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01115-2>.
- Colciago A, Casati L, Negri-Cesi P, Celotti F. Learning and memory: Steroids and epigenetics. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;150:64–85. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.02.008>.

12. Busada JT, Cidlowski JA. Mechanisms of Glucocorticoid Action During Development. *Curr Top Dev Biol.* 2017;125:147–170. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.12.004>.
13. Hamed SA, Metwalley KA, Farghaly HS. Cognitive function in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Pediatr.* 2018;177(11):1633–1640. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3226-7>.
14. Cruceanu C, Dony L, Krontira AC, Fischer DS, Roeh S, Di Giaimo R et al. Cell-Type-Specific Impact of Glucocorticoid Receptor Activation on the Developing Brain: A Cerebral Organoid Study. *Am J Psychiatry.* 2022;179(5):375–387. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21010095>.
15. Opitz B. Memory Function and the Hippocampus. *Front Neurol Neurosci.* 2014;34:51–59. <https://doi.org/10.1159/000356422>.
16. Kraft KE, Verhage SE, den Heijer AE, Bos AF. Functional outcome at school age of preterm-born children treated with low-dose dexamethasone in infancy. *Early Hum Dev.* 2019;129:16–22. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.12.016>.
17. Wallensteen L, Karlsson L, Messina V, Gezelius A, Sandberg MT, Nordenström A et al. Evaluation of behavioral problems after prenatal dexamethasone treatment in Swedish children and adolescents at risk of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 2018;98:219–224. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.11.004>.
18. Hitzert MM, Van Braeckel KNJA, de Bok M, Maathuis CGB, Roze E, Bos AF. Functional outcome at school age of preterm-born children treated with high-dose dexamethasone. *Early Hum Dev.* 2014;90(5):253–258. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.013>.
19. Messina V, Karlsson L, Hirvikoski T, Nordenström A, Lajic S. Cognitive Function of Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia: Importance of Early Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e683–e691. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa016>.
20. Karlsson L, Nordenström A, Hirvikoski T, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment in the context of at risk CAH pregnancies: Long-term behavioral and cognitive outcome. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;91:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.033>.
21. Wallensteen L, Zimmermann M, Sandberg MT, Gezelius A, Nordenström A, Hirvikoski T, Lajic S. Sex-dimorphic effects of prenatal treatment with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3838–3846. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1543>.
22. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(3):469–483. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.01.005>.
23. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA.* 2020;323(19):1924–1933. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3937>.
24. Шайтарова АВ, Суплотова ЛА, Храмова ЕБ. Особенности физического и нервно-психического развития детей, матери которых в период беременности принимали дексаметазон. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2013;12(2):43–47. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2013/tom-12-nomer-21935/12546>.
25. Shaitarova AV, Suplotova LA, Khranova EB. Features of the physical and neuropsychiatric development of children whose mothers took dexamethasone during pregnancy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2013;12(2):43–47. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2013/tom-12-nomer-21935/12546>.
26. Collaer ML, Hindmarsh PC, Pasterski V, Fane BA, Hines M. Reduced short term memory in congenital adrenal hyperplasia (CAH) and its relationship to spatial and quantitative performance. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;64:164–173. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.11.010>.
27. Maryniak A, Ginalska-Malinowska M, Bielawska A, Ondruch A. Cognitive and social function in girls with congenital adrenal hyperplasia – influence of prenatally administered dexamethasone. *Child Neuropsychol.* 2014;20(1):60–70. <https://doi.org/10.1080/09297049.2012.745495>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Шайтарова, Л.А. Суплотова
 Концепция и дизайн исследования – А.В. Шайтарова, Л.А. Суплотова
 Написание текста – А.В. Шайтарова
 Сбор и обработка материала – А.В. Шайтарова
 Обзор литературы – А.В. Шайтарова
 Анализ материала – А.В. Шайтарова, Л.А. Суплотова
 Статистическая обработка – А.В. Шайтарова
 Редактирование – Л.А. Суплотова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.А. Суплотова

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna V. Shaitarova, Lyudmila A. Suplotova
 Study concept and design – Anna V. Shaitarova, Lyudmila A. Suplotova
 Text development – Anna V. Shaitarova
 Collection and processing of material – Anna V. Shaitarova
 Literature review – Anna V. Shaitarova
 Material analysis – Anna V. Shaitarova, Lyudmila A. Suplotova
 Statistical processing – Anna V. Shaitarova
 Editing – Lyudmila A. Suplotova
 Approval of the final version of the article – Lyudmila A. Suplotova

Информация об авторах:

Шайтарова Анна Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; annashaytarova@mail.ru
Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotoval@mail.ru

Information about authors:

Anna V. Shaitarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; annashaytarova@mail.ru
Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology course at the Department of Therapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotoval@mail.ru

Новые аспекты в диагностике и лечении синдрома поликистозных яичников

В.В. Ефименко¹, М.В. Хачатуров¹, А.М. Гасанова², Н.С. Мартиросян¹, И.А. Кузина¹, Е.В. Гончарова¹, М.Э. Тельнова¹
Н.А. Петунина^{1✉}, petunina_n_a@staff.sechenov.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами. Актуальность проблемы СПКЯ заключается не только в высокой степени распространения данной патологии, но и в ее социальной значимости. Это обусловлено частым сочетанием нарушений менструальной функции, ановуляторного бесплодия, метаболических расстройств, биохимической и клинической гиперандрогенией. В этой связи важнейшими аспектами являются своевременная диагностика и адекватная терапия. В данной статье представлены основные сведения о диагностике и лечении СПКЯ, подробно разобраны изменения тактики ведения пациентов по клиническим рекомендациям ESHRE 2018 и 2023 гг., сделаны акценты на проблеме качества жизни женщин с СПКЯ. С момента выхода клинических рекомендаций ESHRE 2018 г. прошло 5 лет, были пересмотрены критерии диагностики и линии терапии данного заболевания. В этом обзоре особое внимание будет уделено роли метформина. Согласно новым клиническим рекомендациям его можно использовать не только пациентам с повышенным индексом массы тела (ИМТ), но и при нормальном ИМТ с целью снижения инсулинорезистентности. Также рассмотрено новое место инозитола в терапии СПКЯ как альтернативного средства, повышающего чувствительность рецепторов к инсулину. Приведены схемы лечения ингибиторами ароматазы для решения такой проблемы, как бесплодие. В связи с тем что пока еще не определена этиология синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), терапевтические вмешательства на данный момент носят преимущественно симптоматический характер, поэтому в статье освещен процесс разработки методов лечения, которые основываются на достижениях в генетике и эпигенетике.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперандрогения, инсулинорезистентность, ановуляция, летрозол, метформин, инозитол

Для цитирования: Ефименко ВВ, Хачатуров МВ, Гасанова АМ, Мартиросян НС, Кузина ИА, Гончарова ЕВ, Тельнова МЭ, Петунина НА. Новые аспекты в диагностике и лечении синдрома поликистозных яичников. *Медицинский совет*. 2024;18(6):140–147. <https://doi.org/10.21518/ms2024-205>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New aspects in the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome

Valeria V. Efimenko¹, Mikhail V. Khachaturov¹, Ainur M. Gasanova², Narine S. Martirosian¹, Irina A. Kuzina¹, Ekaterina V. Goncharova¹, Milena E. Telnova¹, Nina A. Petunina^{1✉}, petunina_n_a@staff.sechenov.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a polygenic endocrine disorder caused by both genetic and epigenetic factors. The relevance is associated with a high degree of prevalence and social significance this disease. The combination of menstrual dysfunction, anovulatory infertility, metabolic disorders, biochemical and clinical hyperandrogenism cause the importance of this problem. In this regard, Adequate therapy and its timely intensification are the most important aspects. This article highlights basic information about diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome, analyzes in detail the changes in patient management tactic according to the clinical recommendations of ESHRE 2018 and 2023 the issues of the quality of life of women with PCOS. In this review, special attention will be paid to the role of metformin. According to new clinical guidelines, it can be used not only for patients with an increased body mass index (BMI), but also with a normal BMI in order to reduce insulin resistance. A new place of inositol in PCOS therapy is also considered, as an alternative way which increases the sensitivity of receptors to insulin. The treatment with aromatase inhibitors are given to solve such a problem as infertility. The article also highlights the development of treatment methods based on advances in genetics and epigenetics.

Keywords: polycystic ovary syndrome (PCOS), hyperandrogenism, insulin resistance, anovulation, letrozole, metformin, inositol

For citation: Efimenko VV, Khachaturov MV, Gasanova AM, Martirosian NS, Kuzina IA, Goncharova EV, Telnova ME, Petunina NA. New aspects in the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):140–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-205>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это полигенное эндокринное заболевание, обусловленное как наследственными факторами (генетическими и эпигенетическими), так и факторами внешней среды. В зависимости от периода жизни женщины клиническая картина, диагностика, лечебная тактика заболевания различна. СПКЯ – это комплекс репродуктивных, метаболических и психологических особенностей [1].

Согласно данным Российского общества акушеров-гинекологов и эндокринологов, распространенность данного синдрома в общей популяции женского населения репродуктивного возраста составляет от 8 до 21%. Среди причин бесплодного брака СПКЯ находится на 5-м месте, составляя 20–22% [2]. Актуальность проблемы СПКЯ заключается не только в высокой степени распространенности данной патологии, но и в ее социальной значимости. При этом заболевании часто сочетаются нарушения менструальной функции, ановуляторное бесплодие, метаболические расстройства, биохимическая и клиническая гиперандрогения [3].

Определены генетические детерминанты (P450c17, P450scs), ассоциированные с риском СПКЯ. Они модулируют секрецию и действие гонадотропинов, отвечают за регуляцию овариального стероидогенеза и могут быть вовлечены в процессы снижения функции яичников. Однако роль многих генов, ассоциированных с риском СПКЯ, пока неизвестна. Следует отметить, что генетически детерминированная гиперсекреция андрогенов программируется внутриутробно, но клинически проявляется в пубертатном возрасте под влиянием возрастающей секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и инсулина.

В 2023 г. Европейское общество специалистов по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) обновила свои рекомендации по СПКЯ [4]. В данной статье представлены основные сведения по диагностике и лечению СПКЯ, подробно разобраны изменения тактики ведения пациентов по клиническим рекомендациям ESHRE 2018 и 2023 гг.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СПКЯ

Основой развития СПКЯ является овариальная гиперандрогения, которая возникает вследствие нарушения нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Для этого заболевания характерно нарушение гипоталамусом амплитуды секреции гонадотропного рилинг-гормона (ГнРГ), что ведет к гонадотропной дисфункции: гиперсекреции ЛГ при относительно низком уровне секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Последнее, в свою очередь, становится причиной стимуляции и гиперплазии клеток тека-ткани и стромы яичников. Это приводит к усилению базальной и стимулированной продукции тестостерона клетками овариальной теки. Из-за сниженной активности ФСГ-стимулированной ароматазы в клетках гранулезы происходит нарушение ароматизации избытка образующегося тестостерона

в эстрадиол. Все это обуславливает стойкую гиперандрогению и становится причиной вирилизации. Кроме того, происходит снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарной оси к эффектам эстрадиола и прогестерона, что завершает формирование порочного круга СПКЯ [5].

Также невозможно не упомянуть роль гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР) в патогенезе данного заболевания. Исследования показывают, что у женщин с нормальным и повышенным ИМТ при СПКЯ чаще выявляют инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, чем у женщин с нормальным и повышенным ИМТ без данного заболевания [6].

Маловероятно, что инсулинорезистентность при СПКЯ возникает в результате гиперандрогении, т. к. инсулинорезистентность сохраняется у женщин с СПКЯ, у которых оба яичника были удалены хирургическим путем или у которых выработка андрогенов яичниками была подавлена с помощью агониста ГнРГ длительного действия. Женщины препубертатного возраста с черным акантозом страдают гиперинсулинемией, однако повышенный уровень андрогенов в сыворотке крови проявляется только через несколько лет после выявления инсулинорезистентности [5], т. е. именно гиперинсулинемия может являться предиктором гиперандрогении, а не наоборот.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Европейским обществом репродукции в 2003 г. выделены основные Роттердамские критерии СПКЯ: олиго-ановуляция, гиперандрогения (клиническая или биохимическая), поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Избыток андрогенов – характерный признак СПКЯ, определяющий многие его фенотипические особенности. Нередко клиническими проявлениями гиперандрогении является андрогензависимая дермопатия, проявляющаяся гирсутизмом, акне, алопецией, себореей. Распространенность гирсутизма при классической форме СПКЯ достигает 75% [7].

Возможными клиническими проявлениями избыточной продукции андрогенов являются акне и алопеция. Однако данные проявления не рассматриваются в настоящее время в качестве самостоятельных критериев для диагностики СПКЯ, но их наличие следует принимать во внимание в случаях овуляторной дисфункции яичников.

Отмечено, что частота выявления СПКЯ у женщин с нарушениями менструального цикла варьирует от 17,4 до 46,4% [8]. В последние годы рекомендуется использовать следующие критерии диагностики нерегулярного менструального цикла в репродуктивном периоде: продолжительность цикла менее 21 дня или более 38 дней (менее 8 менструальных циклов в год). СПКЯ в определенной степени является диагнозом исключения, поскольку может быть окончательно верифицирован после исключения заболеваний со сходной симптоматикой.

В современных условиях для постановки диагноза «СПКЯ» необходимо установление фенотипа по результатам клинико-лабораторных и ультразвуковых исследований. Так, наличие двух из трех нижеприведенных

критериев позволяет установить определенный фенотип СПКЯ [8]:

- фенотип А (классический) – гиперандрогения, хроническая ановуляция, УЗ-признаки поликистозных яичников;
- фенотип В (ановуляторный) – гиперандрогения, хроническая олиго- или ановуляция;
- фенотип С (овуляторный) – гиперандрогения, УЗ-признаки поликистозных яичников;
- фенотип Д (неандрогенный) – хроническая ановуляция, УЗ-признаки поликистозных яичников.

Также установлено, что ожирение у женщин с СПКЯ коррелирует с выраженностью гиперандрогении, усугубляя имеющуюся ИР. Доказано, что в адипоцитах жировой ткани под действием ароматазы происходит внегонадный синтез андрогенов и эстрогенов. Периферическая резистентность к инсулину, наблюдаемая при СПКЯ, может быть результатом дисфункции адипоцитов. Кроме того, выявлена взаимосвязь СПКЯ с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у молодых женщин, страдающих СПКЯ, часто диагностируют эндотелиальную дисфункцию, ранние признаки атеросклероза и артериальной гипертензии – нарушения липидного спектра в сыворотке крови, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий [9].

НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ДИАГНОСТИКЕ

Диагностика СПКЯ основана на результатах клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также оценке морфологического строения яичников с помощью УЗИ. Необходимо провести всесторонний сбор анамнеза и физикальное обследование на наличие симптомов и признаков клинической гиперандрогении, включая такие проявления, как угревая сыпь, алопеция и гирсутизм.

Для оценки гирсутизма стандартизированной визуальной и удобной шкалой остается шкала Ферримана – Галлвея в сочетании с фотографическим атласом, а основным инструментом для оценки алопеции являются шкалы Людвиг или Олсена. На данный момент не существует общепринятой шкалы, которая бы оценивала тяжесть угревой сыпи. Ее польза заключалась бы в возможности объективной оценки состояния кожи пациента и выявлении изменений в течение времени. Это может помочь врачам и пациентам более эффективно контролировать течение заболевания и добиваться лучших результатов лечения.

Овуляторная дисфункция остается ключевым диагностическим признаком СПКЯ с нерегулярными менструальными циклами.

Нерегулярные менструальные циклы можно определить как:

- нормальные в течение первого года после менархе как часть пубертатного перехода
- от 1 до < 3 лет после менархе: < 21 или > 45 дней
- 3 года после менархе до перименопаузы: < 21 или > 35 дней или < 8 циклов в год
- 1 год после менархе > 90 дней для любого цикла.

Первичная аменорея диагностируется в случае отсутствия менструации в возрасте 15 лет или через 3 года после телархе.

Несмотря на то что у пациенток с нерегулярными менструальными циклами, гиперандрогенией и нарушением функции яичников *ультразвуковое исследование* является дополнительным методом для диагностики СПКЯ, оно может помочь поставить точный диагноз. Количество фолликулов на яичник (FNPO) ≥ 20 , объем яичников (OV) ≥ 10 мл или количество фолликулов в срезе (FNPS) ≥ 10 , по крайней мере в одном яичнике, говорят о мультифолликулярной структуре яичников [3]. Так как данные о количестве фолликулов и размерах яичников могут отличаться у различных специалистов из-за настроек УЗ-аппаратов и режимов (Sono AVC, кинопетля, режим реального времени), в новых клинических рекомендациях уделяется внимание обучению врачей подсчетам и составлению стандартизированных протоколов [4].

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН

Учитывая трудности, связанные с ультразвуковой диагностикой СПКЯ, в т. ч. в годы после менархе, в качестве альтернативного маркера СПКЯ был предложен сывороточный антимюллеров гормон (АМГ). В последних исследованиях установлено, что уровни АМГ в сыворотке крови у подростков и взрослых с СПКЯ значительно выше, чем у лиц без этого синдрома [4]. Доказано, что оценка уровня АМГ при диагностике СПКЯ эффективна для взрослых, но не рекомендуется для подростков из-за недостаточной чувствительности и специфичности. Для диагностики СПКЯ рекомендуется использовать либо сывороточный АМГ, либо ультразвуковое исследование, чтобы избежать гипердиагностики [4].

С целью диагностики *биохимической гиперандрогении* обычно используется уровень общего тестостерона, рассчитанный биодоступный и свободный тестостерон по формуле Vermeulen, а также индекс свободных андрогенов (FAI) = $100 \times (\text{общий тестостерон} / \text{глобулин, связывающий половые гормоны})$, дополнительно по показаниям возможно определение андростендиона и дегидроэпиандростендиона (ДГЭА). Затруднительна оценка наличия биохимической гиперандрогении у женщин при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК), поскольку препараты повышают уровень половых гормонов, связанных с глобулином и снижают гонадотропинзависимую выработку андрогенов. Если пациентка принимает КОК, но необходима оценка биохимических показателей андрогенов, их прием следует прекратить минимум на три месяца, и в течение этого времени использовать другие методы контрацепции [4].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АКЦЕНТЫ В НЕОБХОДИМОСТИ ПОИСКА СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Синдром обструктивного апноэ сна

С учетом обширных исследований и согласованных фактов, появившихся после последнего руководства 2018 г., подтверждающих высокую распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у женщин

с СПКЯ, целесообразно проводить скрининг для выявления женщин с данной патологией, ведь они могут получить пользу от лечения [4].

СОАС – это патологическое состояние, при котором возникают периодические прекращения дыхания во время сна из-за закрытия верхних дыхательных путей. Во время этих эпизодов дыхательные движения продолжаются, но воздух либо не поступает в легкие, либо его поток значительно уменьшается. Это приводит к снижению уровня кислорода в крови, что сопровождается нарушениями сна и дневной сонливостью. Данная патология чаще встречается у лиц с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и у людей с избыточным весом. Особенность СОАС – в сложности диагностики и неоднозначности критериев для начала проведения терапии. Использование опросников, таких как Берлинский опросник, может помочь заподозрить патологию, а проведение по показаниям терапии – улучшить качество жизни.

Распространенность депрессии и тревоги у женщин с СПКЯ

Ряд исследований, изучавших депрессию и тревогу при СПКЯ, продемонстрировал значительный риск депрессии у женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами без этого заболевания [10–13]. При этом большинство женщин с СПКЯ считают, что психологические проблемы недооценены, и менее 5% из них удовлетворены эмоциональной поддержкой и консультированием. Учитывая распространенность и тяжесть симптомов депрессии и тревоги при данной патологии, а также низкую удовлетворенность женщин оказываемой психологической поддержкой, данная проблема представляется актуальной. В настоящее время предложено множество различных шкал и опросников для скрининга на депрессию (шкала оценки депрессии Гамильтона, Бека, GDS и т. д.), но, к сожалению, ни одни из них не являются универсальными. В рекомендациях ESHRE 2018 и 2023 гг. отмечена целесообразность регулярного скрининга на наличие симптомов депрессии и тревоги среди подростков и взрослых с СПКЯ для обеспечения поддержки и своевременного лечения (при необходимости) с целью повышения качества жизни [3, 4]. Персонализированный подход к данной проблеме может заключаться в осуществлении периодического скрининга, основываясь не только на клинической оценке, но также на факторах риска, наличии сопутствующих заболеваний и анализе жизненных событий, включая перинатальный период. Этот комплексный подход позволит более эффективно выявлять и управлять депрессией и тревожностью пациенток с СПКЯ, обеспечивая индивидуализированное и целенаправленное вмешательство.

Риск метаболического синдрома у ближайших родственников

Семейные исследования свидетельствуют о двукратном увеличении риска развития СД 2-го типа и 1,4-кратном увеличении риска метаболического синдрома у отцов женщин с СПКЯ и 3,9-кратном увеличении риска дислипидемии у братьев женщин с СПКЯ. Вероятность кардиометаболических заболеваний у родственниц первой степени родства женщин с СПКЯ изучена недостаточно. Отцы и братья женщин с СПКЯ могут иметь повышенную

распространенность метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и гипертонии, что предполагает повышение внимания к скринингу родственников пациенток [4].

Риск развития рака эндометрия

Синдром поликистозных яичников связан с повышенным риском развития рака эндометрия, что делает это заболевание еще более серьезным и требует внимательного мониторинга. Результаты метаанализа 2023 г., в который вошли данные из 10 исследований, охвативших 12 248 женщин с СПКЯ и 54 120 пациенток контрольной группы, продемонстрировали, что женщины с СПКЯ имели значительно более высокий риск развития рака эндометрия по сравнению с теми, у кого данной патологии не было [ОШ 4,07; 95% ДИ 2,13–7,78; $P < 0,0001$]. Когда из анализа были исключены женщины в постменопаузе (старше 54 лет), риск увеличился еще больше (ОШ 5,14; 95% ДИ 3,22–8,21; $P < 0,00001$) [14]. Таким образом, женщины с СПКЯ в 5 раз чаще заболевают раком эндометрия [14–16]. Это обстоятельство подчеркивает необходимость регулярного мониторинга здоровья женщин с СПКЯ и повышения онкобдительности у врачей, ведь раннее выявление данного заболевания может значительно повысить шансы на успешное лечение и улучшить прогноз для пациенток. Для того чтобы предложить меры профилактики рака эндометрия в рекомендациях ESHRE 2018 г. были рассмотрены исследования, описывающие влияние различных препаратов на риск его развития, и сделаны следующие выводы:

■ Метформин не оказывает защитного эффекта от рака эндометрия [17].

■ Кломифен может повышать риск развития рака (ОШ 1,79, 95% ДИ 0,9, 3,4), особенно при увеличении дозы препарата (ОШ 1,93, 95% ДИ 0,9, 4,0 для > 900 мг) [18, 19].

■ Летрозол – ингибитор ароматазы, снижает синтез эстрогенов из андрогенов и применяется для лечения рака молочной железы, а т. к. рак эндометрия – эстрогенозависимый, то данный препарат может в будущем быть использован для снижения риска развития онкологии [17–19].

■ Оральные контрацептивы снижают риск рака эндометрия в общей популяции, эффект может быть длительным. Метаанализ 2015 г. с участием 27 276 женщин показал, что 10-летнее применение оральных контрацептивов снижает абсолютный риск развития рака эндометрия в возрасте до 75 лет с 2,3 до 1,3 на 100 женщин [19–21].

Сердечно-сосудистые риски

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смертности у женщин с СПКЯ. Высокая распространенность кардиометаболических факторов риска, таких как повышенный вес, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, дислипидемия и метаболический синдром, отмечается у женщин с СПКЯ. В метаанализе 2020 г. F. Ramezani Tehrani et al. проанализировали 16 исследований [22]. Результаты показали, что суммарная частота сердечно-сосудистых событий у пациенток с СПКЯ репродуктивного возраста и у женщин в менопаузе была выше, чем у здоровых лиц контрольной группы (суммарная частота: 1,38, 95% ДИ: 1,12–1,71 и суммарная частота: 1,53, 95% ДИ: 1,15, 2,04 соответственно). По сравнению со здоровой контрольной группой

анализ популяционных исследований показал, что частота сердечно-сосудистых событий увеличилась только у пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ (в 1,43 раза, 95% ДИ: 1,27, 1,61), тогда как разница не была статистически значимой при сравнении пациенток с СПКЯ в менопаузе/старении со здоровой контрольной группой (в 1,03 раза, 95% ДИ: 0,41, 2,59) [22]. В руководстве ESHRE 2023 г. данной проблеме уделяется особое внимание. Женщины с СПКЯ должны проходить обследование для исключения сердечно-сосудистых рисков. Необходимо исследовать биохимический анализ крови (холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ). Всем женщинам с СПКЯ следует измерять артериальное давление ежегодно, а также при планировании беременности или обращении за лечением бесплодия, учитывая высокий риск развития преэклампсии во время беременности. В общих рекомендациях по сердечно-сосудистым заболеваниям для населения было предложено рассмотреть возможность включения СПКЯ как фактора сердечно-сосудистого риска [4].

ЛЕЧЕНИЕ. ПЕРВАЯ ЛИНИЯ В ЛЕЧЕНИИ СПКЯ

Комбинированные оральные контрацептивы

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) могут быть рекомендованы подросткам и женщинам репродуктивного возраста с СПКЯ, если они не заинтересованы в беременности в момент назначения терапии, для лечения гирсутизма и/или нерегулярных менструальных циклов. При применении КОК у большинства пациенток с СПКЯ польза превышает риски. Они не оказывают негативного влияния на фертильность пациентки в будущем. Эффективность КОК обусловлена подавлением секреции ЛГ, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов; эстрогенный компонент КОК способствует повышению ГСПГ, что, в свою очередь, снижает уровень свободно циркулирующего тестостерона; прогестин в составе КОК может осуществлять конкурентное взаимодействие с 5α -редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, КГК снижают продукцию надпочечниковых андрогенов, по-видимому, за счет подавления продукции адренокортикотропного гормона.

Доступны различные комбинации КОК с гетерогенным эстрогеном (натуральным эстрогеном или синтетическим этинилэстрадиолом (ЭЭ)) и препаратами прогестина с различными фармакологическими и клиническими свойствами. Доказано, что нет клинического преимущества использования высоких доз этинилэстрадиола (≥ 20 мкг) по сравнению с низкими дозами этинилэстрадиола (< 20 мкг) при лечении гирсутизма у взрослых с СПКЯ [23–25].

Метформин

Метформин относится к инсулиносенситайзерам и традиционно используется для терапии сахарного диабета 2-го типа и преддиабета, однако на сегодняшний день накоплен многолетний опыт использования и при СПКЯ. Инсулинорезистентность, наблюдаемая у большинства пациенток с СПКЯ в независимости от массы тела, позволила предложить использование метформина для терапии СПКЯ. Если ранее в рекомендациях ESHRE 2018 г. метформин был

отмечен пациенткам с СПКЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м² для контроля веса и метаболических показателей, то в обновленном руководстве ESHRE 2023 г. отмечена возможность назначения метформина независимо от ИМТ. Доказательства метаболической пользы были более убедительными у женщин с повышенным ИМТ. Показана потенциальная возможность метформина снижать индекс свободных андрогенов и при ИМТ < 25 кг/м² [26–28].

Комбинированные оральные контрацептивы в комбинации с метформином

Комбинация КОК и метформина показала незначительные преимущества по сравнению с монотерапией КОК или метформином у взрослых с СПКЯ с ИМТ ≤ 30 кг/м². Наибольшие преимущества комбинированной терапии отмечены в группах высокого метаболического риска, включая лиц с ИМТ > 30 кг/м², факторами риска диабета, нарушением толерантности к глюкозе [4]. В тех случаях когда прием КОК противопоказан или плохо переносится, при нерегулярных менструальных циклах может быть рассмотрен прием метформина [4].

Дополнительная терапия по снижению веса

Избыточный вес представляет серьезную проблему для подростков и взрослых с СПКЯ. Важную роль в снижении веса, безусловно, играет здоровый образ жизни. Сбалансированный рацион и физическая активность рекомендованы всем пациентам с СПКЯ для поддержания здоровья, снижения риска развития ожирения, улучшения качества жизни [4]. У пациенток с повышенным ИМТ снижение веса ассоциируется со значительным клиническим улучшением течения СПКЯ [4]. При неэффективности мероприятий по изменению образа жизни у женщин с ожирением и ИМТ ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² при наличии ассоциированных с ожирением осложнений (артериальная гипертензия, СД 2-го типа, дислипидемия, СОАС) возможно назначение фармакотерапии для снижения веса [1]. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1), такие как лираглутид и семаглутид, а также препарат периферического действия – ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта орлистат могут быть рассмотрены в качестве дополнительной терапии у пациенток с ожирением и СПКЯ.

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) является инкретином, который вырабатывается L-клетками кишечника в ответ на потребление пищи. ГПП-1 стимулирует выработку инсулина физиологическим и зависимым от глюкозы образом, снижает выработку глюкагона, подавляет опорожнение желудка, снижает аппетит и стимулирует пролиферацию бета-клеток. Таким образом, препараты данной группы оказывают положительный эффект не только на снижение массы тела, но и уменьшение уровня глюкозы в крови, что улучшает прогноз у пациентов с СД 2-го типа и СПКЯ. Основными ограничениями терапии аГПП-1 являются побочные эффекты (диспепсия) и высокая стоимость.

Новое место инозитола в рекомендациях

В новых клинических рекомендациях ESHRE 2023 г. обсуждается также целесообразность поиска альтернативных методов влияния на инсулинорезистентность

у женщин с СПКЯ с учетом побочных эффектов традиционных препаратов, гастроинтестинальных эффектов метформина и повышенного риска сердечной недостаточности за счет задержки жидкости у глитазонов [4]. Альтернативой может рассматриваться инозитол, потенциально влияющий на чувствительность рецепторов к инсулину. Инозитол является шестиатомным спиртом циклогексана. Существует девять стереоизомеров инозитола, из которых мио-инозитол (МИ) наиболее распространен в организме человека. Мио-инозитол способствует поглощению глюкозы и участвует как вторичный мессенджер в опосредованных ФСГ путях, влияя на пролиферацию и созревание гранулезных клеток. Под воздействием инсулина МИ преобразуется в D-хироинозитол (ДХИ), который стимулирует образование гликогена и облегчает утилизацию глюкозы [4]. В 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании с участием 50 женщин с СПКЯ и избыточным весом прием 2 г мио-инозитола (с 200 мкг фолиевой кислоты) утром приводил к значимому снижению уровня ЛГ в плазме, пролактина, тестостерона, инсулина и соотношения ЛГ/ФСГ [29, 30]. Однако необходимо отметить, что хотя инозитол может потенциально влиять на метаболические показатели, нет данных в отношении клинической пользы и влияния на овуляцию, гирсутизм или вес.

Первая линия лечения бесплодия

Ингибиторы ароматазы, такие как летрозол (наиболее широко используется в международной практике), являются эффективными препаратами для стимуляции овуляции у женщин, однако в РФ данная терапия может быть назначена только с подписанием информированного добровольного согласия [1, 4]. Механизм действия заключается в блокировании процесса превращения андрогенов в эстрогены и увеличении уровня ФСГ, что способствует развитию и созреванию фолликулов яичников. Наиболее широко в качестве терапии первой линии для стимуляции овуляции в течение последних 40 лет используется цитрат кломифена, характеризующийся простотой назначения и хорошим профилем безопасности. Однако имеются данные о том, что показатели наступления беременности и живорождаемости при применении летрозола выше, чем кломифена [31–33]. В проспективном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность данных препаратов в индукции беременности у 204 женщин с СПКЯ. Из них 98 пациенток (294 цикла) получали летрозол в дозе 2,5–5 мг, а 106 пациенток (318 циклов) получали 50–100 мг кломифена (оба препарата перорально с 3–7-го дня менструального цикла). Лечение продолжалось в течение трех циклов в обеих группах. В результате средний уровень эстрадиола в группе кломифена был значительно выше ($364,2 \pm 71,4$ пг/мл), чем в группе летрозола ($248,2 \pm 42,2$ пг/мл). Беременность наступила у 43 пациенток из группы летрозола (43,8%) и 28 пациенток из группы кломифена (26,4%) [31], в связи с чем ESHRE рекомендует летрозол в качестве препарата первой линии для стимуляции овуляции у женщин с ановуляторным СПКЯ при отсутствии других факторов бесплодия [4].

Кломифена цитрат

Кломифена цитрат представляет собой селективный модулятор рецепторов эстрогена. В малых дозах он усиливает секрецию гонадотропинов – пролактина, ФСГ и ЛГ, тем самым стимулируя овуляцию. При малом содержании в организме эстрогенов проявляет умеренный эстрогенный эффект. При высоком содержании может оказывать антиэстрогенное действие. Вероятные причины неэффективности данного препарата связаны с различием между высокими показателями овуляции и низкими показателями беременности, вызванными антиэстрогенным воздействием кломифена на эндометрий и цервикальную слизь. Отмечено, что нормальное увеличение объема матки и утолщение эндометрия, которые происходят во время спонтанных менструальных циклов, в значительной степени отсутствуют во время циклов, индуцированных кломифеном, несмотря на более высокие уровни эстрадиола [34]. А данные о влиянии кломифена на цервикальную слизь противоречивы. В то время как одно исследование не выявило патологического воздействия [35], в другом было отмечено снижение качества и количества цервикальной слизи при всех дозах кломифена [36]. Исследования по ранней стимуляции овуляции показали лучшие результаты при монотерапии метформинном или комбинации метформина с кломифеном по сравнению с приемом только кломифена. Однако данные ряда многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что хотя метформин может быть эффективен для восстановления овуляции, он, по-видимому, менее эффективен для фертильности (показатели живорождаемости) по сравнению с кломифеном [37]. В метаанализе 38 исследований метформина, проведенном в 2012 г., включившем 3 495 женщин, не было обнаружено доказательств того, что метформин улучшал показатели живорождаемости независимо от того, применялся ли он отдельно (ОШ 1,80, 95% ДИ 0,52–6,16, три исследования, 115 женщин) или в комбинации с кломифеном (ОШ 1,16, 95% ДИ 0,85–1,56, семь исследований, 907 женщин). Таким образом, более крупные исследования и метаанализ показывают, что кломифен более эффективен, чем метформин, в отношении показателей живорождаемости, что является наиболее значимым результатом, и что добавление метформина к кломифену не дает дополнительной пользы [38, 39]. В руководстве ESHRE 2018 г. рекомендовали сочетать кломифена цитрат и метформин в случае резистентности к действию кломифена [3]. В новых рекомендациях 2023 г. нет такого варианта лечения, возможно, это связано с большим вниманием к применению летрозола для наступления беременности [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку этиология и патогенез СПКЯ на настоящий момент не до конца известны, терапевтические вмешательства носят преимущественно симптоматический характер. Последние достижения в генетике и эпигенетике расширили наше понимание происхождения и патофизиологии СПКЯ, при этом определенные выявленные локусы

стимулируют поиск новых методов лечения. По сравнению с традиционными лекарствами инструменты генной терапии, такие как AAV, mRNA, RNAi и система CRISPR/Cas9, предлагают более привлекательную терапевтическую стратегию. Тем не менее предстоит пройти еще долгий путь, прежде чем генная терапия будет применяться при СПКЯ. Исследование локусов, ассоциированных

с СПКЯ, которые объясняют остаточную наследуемость, и выяснение биологической значимости идентифицированных генов представляются важными с позиции поиска этиотропной терапии СПКЯ [40, 41].



Поступила / Received 01.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2024
Принята в печать / Accepted 15.04.2024

Список литературы / References

- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Абсатарова ЮС, Григорян ОР, Дедов ИИ, Мельниченко ГА и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(2):112–127. <https://doi.org/10.14341/probl12874>.
Adamyany LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, Grigoryan OR, Dedov II, Melnichenko GA et al. Clinical guidelines "Polycystic Ovary Syndrome". *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(2):112–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12874>.
- Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med*. 2018;36(1):5–12. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668085>.
- Helena JT, Marie LM, Michael FC, Anuja D, Joop L, Lisa M. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364–379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>.
- Teede HJ, Tay CT, Laven JE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447–2469. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac463>.
- Можейко ЛФ, Поточкая АА. Синдром поликистозных яичников: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2022;12(3):390–403. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.3.010>.
Mozejko LF, Pototskaya AA. Polycystic Ovary Syndrome: Current Approaches to the Problem (Literature Review). *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2022;12(3):390–403. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.3.010>.
- John EN. Role of Hyperinsulinemia in the Pathogenesis of the Polycystic Ovary Syndrome, and Its Clinical Implications. *Semin Reprod Med*. 1997;15(2):111–122. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1016294>.
- Сутурина ЛВ. Синдром поликистозных яичников в XXI веке. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017;3(3):86–91. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00040>.
Suturina LV. Polycystic ovarian syndrome in the 21st century. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2017;3(3):86–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00040>.
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6–15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>.
- Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1357–1363. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2430>.
- Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DA. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Adverse Mental Health and Neurodevelopmental Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2116–2125. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02667>.
- Hung JH, Hu LY, Tsai SJ, Yang AC, Huang MW, Chen PM. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e97041. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097041>.
- Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(11):83. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0834-2>.
- Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1075–1091. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex044>.
- Johnson JE, Daley D, Tarta C, Stanciu PI. Risk of endometrial cancer in patients with polycystic ovarian syndrome: A meta-analysis. *Oncol Lett*. 2023;25(4):168. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13754>.
- Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract*. 2016;2:14. <https://doi.org/10.1186/s40738-016-0029-2>.
- Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(23):1774–1786. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.23.1774>.
- Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, Brinton LA. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol*. 2005;161(7):607–615. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi084>.
- Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe LJR. A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators. *Hum Reprod Update*. 2000;6(3):212–224. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.3.212>.
- Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1061–1070. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00212-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00212-0).
- Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*. 1994;120(10):821–826. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00002>.
- Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control*. 2006;17(7):949–955. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0034-6>.
- Ramezani Tehrani F, Amir M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):12–23. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1650337>.
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD003989. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003989.pub5>.
- Basdevant A, Conard J, Pelissier C, Guyene TT, Lapousterle C, Mayer M et al. Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinyl-estradiol dose from 30 mcg to 20 mcg in oral contraceptives containing desogestrel. *Contraception*. 1993;48(3):193–204. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(93\)90141-s](https://doi.org/10.1016/0010-7824(93)90141-s).
- Kaunitz AM, Burkman RT, Fisher AC, LaGuardia KD. Cycle control with a 21-day compared with a 24-day oral contraceptive pill: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1205–1212. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181beab47>.
- Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(3):573–579. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02429-9>.
- Misso ML, Costello MF, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):2–11. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms036>.
- Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):717–732. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz029>.
- DiNicolantonio JJ, H O'Keefe J. Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes. *Open Heart*. 2022;9(1):e001989. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-001989>.
- Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013;95(10):1811–1827. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.05.011>.
- Roy KK, Baruah J, Singla S, Sharma JB, Singh N, Jain SK, Goyal M. A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(1):20–25. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.97789>.
- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril*. 2002;77(4):776–780. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)03280-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)03280-0).
- Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 2009;92(3):853–857. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.044>.
- Dehbashi S, Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A. Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;80(1):49–53. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(02\)00341-7](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00341-7).
- Thompson LA, Barratt CL, Thornton SJ, Bolton AE, Cooke ID. The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the periovulatory period. *Fertil Steril*. 1993;59(1):125–129. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55627-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55627-1).
- Gelety TJ, Buyalos RP. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. *Fertil Steril*. 1993;60(3):471–476. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56163-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56163-9).

37. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ*. 2006;332(7556):1485. <https://doi.org/10.1136/bmj.38867631551.55>.
38. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD003053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub5>.
39. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(6):551–566. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063971>.
40. Chen Y, Wang G, Chen J, Wang C, Dong X, Chang HM. Genetic and Epigenetic Landscape for Drug Development in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2024;31:bnae002. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae002>.
41. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019;12:249–260. <https://doi.org/10.2147/TACG.S200341>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Ефименко, Н.С. Мартиросян, Н.А. Петунина
 Написание текста – В.В. Ефименко, М.В. Хачатуров, А.М. Гасанова, Н.С. Мартиросян
 Сбор и обработка материала – В.В. Ефименко, М.В. Хачатуров, А.М. Гасанова
 Обзор литературы – В.В. Ефименко, М.В. Хачатуров, А.М. Гасанова
 Анализ материала – И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова
 Редактирование – Н.С. Мартиросян, И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, Н.А. Петунина
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Ефименко, М.В. Хачатуров, А.М. Гасанова, Н.С. Мартиросян, И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, Н.А. Петунина

Contribution of authors:

Concept of the article – Valeria V. Efimenko, Mikhail V. Khachaturov, Nina A. Petunina
 Text development – Valeria V. Efimenko, Mikhail V. Khachaturov, Ainur M. Gasanova
 Collection and processing of material – Valeria V. Efimenko, Mikhail V. Khachaturov, Ainur M. Gasanova
 Literature review – Valeria V. Efimenko, Mikhail V. Khachaturov, Ainur M. Gasanova
 Material analysis – Irina A. Kuzina, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova
 Editing – Mikhail V. Khachaturov, Irina A. Kuzina, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova, Nina A. Petunina
 Approval of the final version of the article – Valeria V. Efimenko, Mikhail V. Khachaturov, Ainur M. Gasanova, Narine S. Martirosian, Irina A. Kuzina, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova, Nina A. Petunina

Информация об авторах:

Ефименко Валерия Викторовна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0006-5222-5035>; penkina20003@gmail.com
Хачатуров Михаил Викторович, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; khachaturov.michael@gmail.com
Гасанова Айну́р Малик кызы, студент, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0009-0009-4181-1620>; ainur180100@gmail.com
Мартиросян Нарине Степановна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; martirosyan_n_s@staff.sechenov.ru
Кузина Ирина Александровна, ассистент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; kuzina_i_a@staff.sechenov.ru
Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_e_v_2@staff.sechenov.ru
Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; telnova_m_e@staff.sechenov.ru
Петунина Нина Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; petunina_n_a@staff.sechenov.ru

Information about authors:

Valeria V. Efimenko, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-5222-5035>; penkina20003@gmail.com
Mikhail V. Khachaturov, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; khachaturov.michael@gmail.com
Ainur M. Gasanova, Student, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-4181-1620>; ainur180100@gmail.com
Narine S. Martirosian, Associate Professor, Endocrinology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; martirosyan_n_s@staff.sechenov.ru
Irina A. Kuzina, Assistant Professor, Endocrinology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; kuzina_i_a@staff.sechenov.ru
Ekaterina V. Goncharova, Associate Professor, Endocrinology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_e_v_2@staff.sechenov.ru
Milena E. Telnova, Associate Professor, Endocrinology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; telnova_m_e@staff.sechenov.ru
Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; petunina_n_a@staff.sechenov.ru

Эндокринологические аспекты подагры

Т.С. Паневин^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>, tarasel@list.ru

Е.Н. Карева^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>, elenakareva@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Подагра является самым распространенным воспалительным заболеванием суставов, ее частота увеличивается с возрастом и наличием некоторых заболеваний, в первую очередь ожирения и хронической болезни почек, а также на фоне приема некоторых лекарственных препаратов. Лечение пациента с подагрой требует взаимодействия ревматолога, кардиолога и эндокринолога, а еще лучше – хорошо подготовленного терапевта, способного самостоятельно курировать сопутствующие подагре заболевания без привлечения узких специалистов. Настоящий обзор написан с целью освещения современной информации о наиболее часто встречающихся эндокринопатиях при подагре для врачей практического звена. Представленные данные говорят о существовании взаимосвязи подагры и различных эндокринных заболеваний. Наиболее важным аспектом является наличие у большинства пациентов с подагрой метаболического синдрома, лечение которого также требует учета влияния на пуриновый обмен назначаемых препаратов. При этом воздействие на некоторые эндокринологические заболевания может приводить к улучшению показателей пуринового обмена. Показано, что снижение массы тела, в том числе бариатрическим путем, сопровождается уменьшением уровня мочевой кислоты и может сопровождаться уменьшением потребности в уратснижающей терапии. Большинство сахароснижающих препаратов оказывают влияние на пуриновый обмен, и наличие сопутствующей подагры может обуславливать особенности выбора противодиабетической терапии. Менопауза характеризуется увеличением уровня мочевой кислоты и частоты подагры. В то же время применение менопаузальной гормонотерапии может сопровождаться снижением как уровня мочевой кислоты, так и риска развития подагры. Несмотря на то что увеличение содержания уровня тестостерона у мужчин положительно коррелирует с уровнем мочевой кислоты, его недостаточность сопровождается не снижением, а повышением ее уровня, что может быть связано с развитием метаболических нарушений и влиянием половых гормонов на воспаление.

Ключевые слова: подагра, ожирение, сахарный диабет, менопауза, андрогенодефицит, гиперпаратиреоз

Для цитирования: Паневин ТС, Карева ЕН. Эндокринологические аспекты подагры. *Медицинский совет.* 2024;18(6):148–154. <https://doi.org/10.21518/ms2024-104>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endocrinological aspects of gout

Taras S. Panevin^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>, tarasel@list.ru

Elena N. Kareva^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>, elenakareva@mail.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Far Eastern State Medical University; 35, Muravyova-Amurskogo St., Khabarovsk, 680000, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Gout is the most common inflammatory joint disease, and its incidence increases with age and the presence of certain diseases, primarily obesity and chronic kidney disease, as well as while taking certain medications. Treatment of a patient with gout requires the interaction of a rheumatologist, cardiologist and endocrinologist, and even better, a well-trained therapist who is able to independently supervise gout-related diseases without the involvement of specialized specialists. This review was written to highlight current data on the most common endocrinopathies in gout for practitioners. The data presented indicate the existence of a relationship between gout and various endocrine diseases. The most important aspect is the presence of metabolic syndrome in most patients with gout, the treatment of which also requires taking into account the effect of prescribed drugs on purine metabolism. On the other hand, effects on certain endocrinological diseases can lead to improved purine metabolism. It has been shown that weight loss, including through bariatric means, is accompanied by a decrease in uric acid levels and may be accompanied by a decrease in the need for urate-lowering therapy. Most glucose-lowering drugs affect purine metabolism, and the presence of concomitant gout may determine the specific choice of antidiabetic therapy. Menopause is characterized by an increase in uric acid levels and the incidence of gout. At the same time, the use of menopausal hormone

therapy may be accompanied by both a decrease in uric acid levels and the risk of developing gout. Despite the fact that an increase in testosterone levels in men is positively correlated with uric acid levels, its deficiency is accompanied not by a decrease, but by an increase in uric acid levels.

Keywords: gout, obesity, diabetes, menopause, androgen deficiency, hyperparathyroidism

For citation: Panevin TS, Kareva EN. Endocrinological aspects of gout. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):148–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-104>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра является хроническим аутовоспалительным заболеванием, характеризующимся рецидивирующими приступами артрита/бурсита и отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в органах и тканях у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами. Подагра является самым распространенным воспалительным заболеванием суставов, ее частота увеличивается с возрастом и наличием некоторых заболеваний, в первую очередь хронической болезни почек (ХБП) и ожирения, а также на фоне приема некоторых лекарственных препаратов (петлевых диуретиков, циклоспорина) [1].

В основе развития подагры лежит персистенция повышенного уровня мочевой кислоты (МК) – ГУ, которая встречается примерно у 20% населения. В то же время только каждый пятый пациент с ГУ в последующем заболевает подагрой, что подчеркивает важность другого процесса – кристаллизации МК и образования МУН, которое происходит не у всех пациентов с ГУ. Важную роль играют механизмы реализации подагрического воспаления, в первую очередь опосредованные интерлейкином (ИЛ) 1 β [2].

Лечение подагры предусматривает купирование острых приступов артрита с применением колхицина, нестероидных противовоспалительных препаратов, реже – глюкокортикоидов и канакинумаба, назначение уратснижающей терапии аллопуринолом или фебукостатом, профилактику новых приступов артрита, модификацию образа жизни (гипопуриновую диету и увеличение физических нагрузок для снижения массы тела) [3].

Отдельно следует отметить рекомендацию о необходимости терапии сопутствующих заболеваний, с которыми подагра наиболее часто ассоциирована: артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет (СД) и дислипидемия. Лечение пациента с подагрой требует взаимодействия ревматолога, кардиолога и эндокринолога, а еще лучше – хорошо подготовленного терапевта, способного самостоятельно курировать сопутствующие подагре заболевания без привлечения узких специалистов.

Настоящий обзор написан с **целью** освещения современных данных о наиболее часто встречающихся эндокринопатиях при подагре для врачей практического звена.

ПОДАГРА И ОЖИРЕНИЕ

Ожирение и избыточная масса тела являются неотъемлемыми спутниками подагры. Наличие ожирения приводит к повышению уровня МК, в то время как снижение

массы тела в отдаленном периоде сопровождается ее более низкими показателями [4]. Избыток МК при ожирении обусловлен повышением уровня инсулина, что приводит к увеличению активности ксантиноксидазы, а значит, повышению образования МК. Кроме того, гипертриглицеридемия, нередко сопровождающая ожирение, является дополнительным источником образования пуринов *de novo*. Высокие концентрации лептина при ожирении активируют уратные транспортеры, стимулируя реабсорбцию МК [5]. Наконец, жировая ткань является источником образования ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), которые могут потенцировать подагрическое воспаление.

Наличие сопутствующего ожирения ассоциировано с более ранним дебютом подагры и большим числом вовлеченных суставов [6]. В то же время лечение ожирения путем модификации образа жизни или назначения препаратов сопровождается снижением МК [7]. В ряде случаев пациенты с подагрой страдают ожирением 2–3-й степени, что открывает вопрос о применении у них бариатрических вмешательств и об их возможном потенциальном влиянии на пуриновый обмен и подагру. Известно, что проведение бариатрических операций, помимо основного эффекта, в ряде случаев позволяет добиться уменьшения потребности или даже полного отсутствия необходимости применения антигипертензивных и сахароснижающих препаратов.

В опубликованном метаанализе 20 исследований, 14 из которых продолжались более 1 года со средним индексом массы тела (ИМТ) 45,2 кг/м², проведение бариатрического вмешательства ассоциировалось со значимым снижением уровня МК через 3 мес., и это снижение продолжалось через 1 год наблюдения. При этом снижение уровня МК положительно коррелировало с уменьшением ИМТ [8].

Согласно современным стандартам, лечение подагры у подавляющего большинства пациентов характеризуется пожизненным назначением уратснижающей терапии в связи с низкой эффективностью методов, снижающих уровень МК путем модификации образа жизни [3]. В связи с этим актуальным вопросом является возможность снижения дозы или полной отмены аллопуринола или фебукостата после проведения бариатрических операций. В исследовании N. Dalbeth et al. показано, что у 60 пациентов с СД, 12 из которых имели сопутствующую подагру, через 1 год после проведенной рукавной резекции желудка со средним снижением массы тела 34,3 $\pm$ 11,1 кг потребность в приеме уратснижающих препаратов снизилась с 75 до 33% [9].

Одной из проблем, сопровождающих бариатрических пациентов с подагрой, может быть увеличение риска

приступов острого артрита в пери- и послеоперационном периоде, что связано с дегидратацией, голоданием и ошибочной отменой уратснижающих препаратов перед операцией, а также отсутствием профилактики приступов артрита в послеоперационном периоде. С другой стороны, массивное снижение массы тела после проведения операции сопровождается выраженным повышением уровня МК за счет разрушения клеточных структур. В исследовании 155 пациентов с ожирением и подагрой, из которых 99 было выполнено бариатрическое вмешательство, а 56 – небариатрическое хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, показано, что в течение 1-го месяца после операции частота приступов подагрического артрита была на порядок выше в группе бариатрической хирургии (17,5 против 1,8%, $p = 0,003$), однако было отмечено снижение доли пациентов хотя бы с одним приступом подагры в течение 1 года после бариатрической операции в сравнении с годом до нее с 23,8 до 8,0% ($p = 0,003$), в то время как в группе сравнения значимых различий получено не было [10].

Таким образом, терапия сопутствующего ожирения должна быть важным компонентом комплексного лечения пациента с подагрой и основываться на модификации образа жизни, применении эффективных препаратов и, при наличии показаний, бариатрического вмешательства с учетом возможного положительного влияния на пуриновый обмен.

ПОДАГРА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

При подагре СД встречается чаще. Результаты крупных исследований NHANES и NHANES III говорят о более высокой встречаемости СД 2-го типа (СД2) при подагре по сравнению с общей популяцией (примерно в 3 раза) и в 2 раза чаще, чем при асимптоматической ГУ [11, 12]. В то же время наличие некомпенсированного СД с развитием глюкозурии характеризуется более редкой частотой подагры, что связано с развитием урикозурического эффекта избытка глюкозы в моче [13].

Результаты недавнего одноцентрового наблюдательного исследования 444 пациентов с подагрой со средней длительностью наблюдения 5,66 [2,69; 7,64] года (за которые СД развился у 24,3% пациентов) говорят о возможном влиянии применяемых уратснижающих препаратов и достигаемости целевых уровней МК на риск развития СД2. Так, пациенты, принимавшие фебуксостат, но не аллопуринол, показали меньший риск развития СД (отношение шансов 0,31; 95% доверительный интервал 0,11–0,84) [14].

Большинство сахароснижающих препаратов оказывают влияние на пуриновый обмен, что обусловлено взаимосвязью ГУ и инсулинорезистентности либо посредством других специфических механизмов [15]. Наиболее широко изучено влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), для которых характерен класс-специфический уратснижающий эффект, что подтверждается результатами двух крупных метаанализов [16, 17]. Снижение МК при применении

иНГЛТ-2 обусловлено его основным глюкозурическим механизмом действия. При избытке глюкозы в моче активируется транспортер GLUT9, который является антипортом и в обмен на реабсорбцию глюкозы секретирует в просвет почечного канальца МК. Следует отметить умеренный уратснижающий эффект иНГЛТ-2 (в зависимости от препарата – до 40 мкмоль/л).

Метформин также характеризуется противовоспалительным действием. Его влияние на подагру обусловлено как уратснижающим, так и противовоспалительным эффектами, которые связаны с активацией аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы (AMPK). Ее активация связана, с одной стороны, с ингибированием mTOR, что может приводить к развитию противовоспалительного эффекта, а с другой стороны, ингибируется активность синтетазы жирных кислот, что лимитирует синтез пуринов из триглицеридов *de novo* [18]. В отечественном исследовании у 30 пациентов с подагрой, находившихся в межприступном периоде и не имеющих СД2, прием метформина в дозе 1500 мг/сут в течение 1 года сопровождался снижением МК в крови с $569,5 \pm 109,5$ до $442,8 \pm 107,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$), при этом нормальный уровень МК был достигнут у 11 чел. Также отмечалось значимое уменьшение концентраций инсулина, липопротеинов низкой плотности, триглицерида и индекса HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [19].

В отношении препаратов других групп и их влияния на уровень МК представлены единичные исследования, которые в целом характеризуются уратснижающим эффектом тиазолидиндионов, небольшим уратснижающим эффектом ингибиторов дипептидилпептидазы-4, противоречивыми данными в отношении агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида, а также увеличением МК при применении стимуляторов секреции инсулина (препараты сульфонилмочевины, глиниды) [15].

Таким образом, назначение сахароснижающих препаратов при подагре может быть персонализировано с учетом имеющихся данных о влиянии различных групп сахароснижающих препаратов на пуриновый обмен и, возможно, подагрическое воспаление.

ПОДАГРА И ДЕФИЦИТ ТЕСТОСТЕРОНА

Отмечено, что средние значения МК в крови у детей до полового созревания не имеют выраженных отличий, в то время как после наступления пубертата появляются значимые различия между уровнями МК у мужчин и женщин [20]. У мужчин увеличивается концентрация МК в крови, в то время как ее выведение в почках уменьшается [21].

Наибольшей биологической активностью в организме среди андрогенов обладает тестостерон, а точнее, его активный метаболит дигидротестостерон. Тестостерон является важным и независимым фактором повышения МК. Данное влияние опосредовано, с одной стороны, его влиянием на уратные транспортеры в почках, а с другой – активацией фермента ксантиноксидазы и, таким образом, увеличением образования МК [20].

Наличие влияния тестостерона на пуриновый обмен косвенно подтверждается в исследовании на спортсменах с асимптоматической ГУ, где уровень тестостерона положительно коррелировал с МК [22], а также в исследовании среди женщин с синдромом поликистозных яичников, наличие которого ассоциировалось с более частой встречаемостью ГУ (примерно в 3 раза) [23]. Кроме того, в данном исследовании терапия комбинированными оральными контрацептивами, содержащими в качестве гестагенного компонента дроспиренон, который обладает антиандрогенным эффектом, приводила к значимому снижению МК. Наконец, отмечено, что максимальный уровень МК при проведении инъекционной терапии эфирами тестостерона наблюдается в первые дни после инъекции, что соответствует его максимальному содержанию в крови [24].

Дефицит тестостерона также может оказывать влияние на пуриновый обмен. Синдром гипогонадизма у мужчин характеризуется снижением уровня общего тестостерона менее 12,1 нмоль/л при наличии соответствующих симптомов андрогенодефицита. В среднем в популяции распространенность андрогенодефицита составляет около 5%, однако при наличии ожирения и СД достигает 30% [25]. Оба заболевания входят в критерии метаболического синдрома и состав так называемого смертельного квартета, однако, как указано ранее, пациенты с подагрой часто имеют сопутствующее ожирение и страдают СД, т. е. также могут иметь более высокий риск развития андрогенодефицита. Помимо метаболических нарушений, снижение уровня тестостерона при ГУ и подагре может быть обусловлено непосредственно отложением кристаллов МУН в тестикулярной ткани и индуцируемым ими окислительным повреждением тканей [26]. В сравнительном исследовании 179 пациентов с подагрой и 47 чел. группы контроля уровень тестостерона при остром или хроническом подагрическом артрите был значимо ниже, чем у группы контроля [27]. С другой стороны, тестостерон в исследованиях *in vitro* показал способность подавлять воспалительную активность, уменьшая выработку таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [28].

Основным методом лечения гипогонадизма у мужчин, реализовавших свои детородные планы, является назначение тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ). В исследовании I.V. Mukhin et al. было показано, что назначение 107 пациентам с подагрой ТЗТ самой по себе либо в комбинации с уратснижающей и противовоспалительной терапией приводило к значимому уменьшению уровня МК, а также числа вовлеченных в приступ суставов при комбинированном назначении ТЗТ и противовоспалительной терапии в сравнении с противовоспалительной и уратснижающей терапией без ТЗТ [29].

Таким образом, пациент с подагрой мужского пола может иметь высокую вероятность наличия гипогонадизма, в связи с чем, вероятно, необходим активный скрининг при помощи анкетирования (например, опросник AMS – Aging Male Screening) и гормонального анализа крови. Терапия тестостероном при гипогонадизме, возможно, способна положительно влиять на уратный обмен.

ПОДАГРА И МЕНОПАУЗА

Отмечена хронологическая связь развития ряда экстрагенитальных заболеваний в период пери- и постменопаузы, например, СД2 и ожирения [30]. Несмотря на то что традиционно подагрой чаще болеют мужчины, по мере появления возрастного дефицита эстрогенов у женщин подагра также встречается чаще, однако эта тенденция к уравниванию соотношения болеющих мужчин и женщин продолжает возрастать и в пожилом возрасте, что связано в первую очередь с развитием хронической патологии, увеличением частоты приема препаратов, влияющих на пуриновый обмен, а также прогрессированием снижения функции почек, что также сопровождается повышением уровня МК [31].

Клинико-эпидемиологическая картина подагры у женщин имеет определенные особенности. Отмечено, что большинство женщин заболевают подагрой после наступления менопаузы. В среднем промежуток между ее наступлением и развитием заболевания составляет около 4,5 года, а при ранней менопаузе сокращается до 3,7 года. Женщины, страдающие подагрой, в сравнении с мужчинами чаще принимают диуретики и реже – алкоголь. Кроме того, они чаще страдают такими коморбидными заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ХБП и СД2 [32].

Патогенез подагры складывается из персистирующей ГУ и активации путей аутовоспаления (в первую очередь за счет активации инфламмосомы NLRP3) в клетках фагоцитарной системы. Влияние эстрогенов отмечено на оба фактора. Эстрогены обладают урикозурическим эффектом за счет ингибирующего влияния на почечные транспортеры, отвечающие за реабсорбцию МК [33]. Этот механизм является одним из факторов более низких средних показателей уровня МК среди женщин в сравнении с мужчинами.

Влияние эстрогенов на уровень МК было показано в результатах нескольких исследований, изучавших влияние назначения менопаузальной гормонотерапии (МГТ) на пуриновый обмен. Так, в двух небольших исследованиях было показано, что назначение МГТ пациенткам с ГУ сопровождалось значимым снижением МК в крови уже на 3-й месяц ее применения и оставалось стабильным в течение 1 года [34]. Наиболее крупным исследованием влияния МГТ на уровень МК был ретроспективный анализ исследования NHANES III [35], по результатам которого прежде всего был отмечен значимо более высокий уровень МК у женщин в постменопаузе (на 0,35 нг/дл), в то время как использование МГТ было ассоциировано с его значимо более низким уровнем (на 0,24 нг/дл). Кроме того, у женщин начиная с 50 лет отмечался прогрессивный рост уровня МК, который сохранялся до 70 лет, что подтверждает тот факт, что менопауза является важным, но не единственным фактором увеличения МК.

Влияние эстрогенов на пути аутовоспаления при подагре показано в лабораторных исследованиях *in vitro*, а также косвенно – по результатам ретроспективных анализов на основе результатов крупных эпидемиологических

исследований. Так, отмечено, что в фармакологических дозах 17 β -эстрадиол оказывал протективное действие на инфламмацию нейтрофилов при воздействии кристаллов МУН [36].

В двух крупных ретроспективных анализах исследований The Nurses' Health Study и CPRD отмечено, что наступление менопаузы было ассоциировано с более высоким риском развития подагры, однако среди принимавших МГТ женщин данный риск был значительно ниже. При этом значимое снижение риска развития подагры при приеме МГТ было характерно только для комбинированной МГТ, но не для монотерапии эстрогенами. Данные результаты могут говорить о важности влияния не только эстрогенов, но и гестагенового компонента МГТ, поскольку отмечен разный профиль влияния у различных молекул – от метаболитически нейтрального для дидрогестерона, дроспиренона и прогестерона до проандроженного с более частым риском развития дислипидемии и СД для норэтистерона и левоноргестрела [37, 38].

Основываясь на результатах представленных исследований, можно отметить необходимость оценки гинекологического анамнеза у женщин с подагрой, а именно возраста и давности наступления менопаузы. Назначение МГТ не может быть основано только на необходимости улучшения течения подагры и обосновывается наличием имеющихся показаний, таких как вазомоторные симптомы по типу приливов, генитоуринарные менопаузальные нарушения, профилактика остеопороза, а также при ранней и преждевременной менопаузе [39].

ПОДАГРА И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Гиперпаратиреоз (ГПТ) характеризуется повышением уровня паратгормона выше референсных значений вследствие его избыточной выработки в околощитовидных железах гиперпластического или опухолевого генеза (первичный ГПТ) либо на фоне вторичных нарушений (в первую очередь дефицита витамина D или ХБП). Основными органами-мишенями при ГПТ являются костная ткань и почки, однако суставные проявления также не являются редкостью [40].

В большинстве случаев причиной суставного синдрома, особенно характеризующегося приступообразными артритами, является болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК), однако существуют данные и о распространенности подагры при ГПТ [41]. Результаты популяционных исследований показали положительную связь между уровнем паратгормона и уровнем МК, сохраняющуюся после поправки на такие значимые факторы ГУ, как возраст, ИМТ, концентрация креатинина и национальность, что может быть связано с более высокой распространенностью ГПТ при подагре [42].

Кроме того, была отмечена взаимосвязь уровня кальция и МК: у пациентов с ГПТ после проведенной параденомэктомии отмечалось значимое уменьшение МК [43, 44]. Однако следует отметить, что оперативное вмешательство в виде удаления аденомы околощитовидной железы может провоцировать не только развитие приступа подагры (как и любое оперативное вмешательство), но и БДПК. С учетом возможного сосуществования подагры и БДПК решающее место занимает инструментальная диагностика (в первую очередь ультразвуковое исследование, а также двухэнергетическая компьютерная томография) и лабораторное исследование синовиальной жидкости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные говорят о наличии взаимосвязи подагры и различных эндокринных заболеваний. Наиболее важным аспектом является наличие у большинства пациентов с подагрой метаболического синдрома, лечение которого требует также учета влияния на пуриновый обмен назначаемых препаратов. При этом воздействие на некоторые эндокринологические заболевания, представленные в данном обзоре, может приводить к улучшению показателей пуринового обмена. С учетом недостаточного количества данных в некоторых областях, представленных в данном обзоре, в дальнейшем актуальным может быть проведение проспективных исследований.



Поступила / Received 09.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.02.2024

Принята в печать / Accepted 29.02.2024

Список литературы / References

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(1):5–7. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1227>. Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5–7. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/1227>.
2. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60–77. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2171>. Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60–77. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2171>.
3. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):879–895. <https://doi.org/10.1002/art.41247>.
4. Yamashita S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Fujioka S, Tarui S. Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects: marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. *Int J Obes*. 1986;10(4):255–264. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3771090>.
5. Паневин ТС, Елисеев МС, Шестакова МВ. Влияние хирургического лечения ожирения на пуриновый обмен и подагру. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(2):138–146. <https://doi.org/10.14341/omet12109>. Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV. The effect of bariatric surgery on purine metabolism and gout. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(2):138–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12109>.
6. Ma LD, Sun RX, Xin Y, Wang Y, Li CG, Liu T et al. Clinical characteristics in gout patients with different body mass index. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(5):353–357. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.05.010>.
7. Ellmann H, Bayat S, Araujo E, Manger B, Kleyer A, Cavallaro A et al. Effects of Conventional Uric Acid-Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):150–156. <https://doi.org/10.1002/art.41063>.

8. Yeo C, Kaushal S, Lim B, Syn N, Oo AM, Rao J et al. Impact of bariatric surgery on serum uric acid levels and the incidence of gout – A meta-analysis. *Obes Rev.* 2019;20(12):1759–1770. <https://doi.org/10.1111/obr.12940>.
9. Dalbeth N, Chen P, White M, Gamble GD, Barratt-Boyes C, Gow PJ, Orr-Walker B. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):797–802. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203970>.
10. Romero-Talamás H, Daigle CR, Aminian A, Corcelles R, Brethauer SA, Schauer PR. The effect of bariatric surgery on gout: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(6):1161–1165. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.02.025>.
11. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136–3141. <https://doi.org/10.1002/art.30520>.
12. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109–115. <https://doi.org/10.1002/art.22466>.
13. Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1651–1658. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205337>.
14. Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):374–380. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-374-380>.
15. Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study). *Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):374–380. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-374-380>.
16. Паневин ТС, Салухов ВВ, Реут ДМ. Рациональный выбор терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей подагре. *Медицинский совет.* 2023;17(9):96–103. <https://doi.org/10.21518/ms2023-153>.
17. Panevin TS, Salukhov VV, Reut DM. Rational choice of therapy in patients with diabetes mellitus type 2 with concomitant gout. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-153>.
18. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):458–462. <https://doi.org/10.1111/dom.13101>.
19. Xin Y, Guo Y, Li Y, Ma Y, Li L, Jiang H. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi J Biol Sci.* 2019;26(2):421–426. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013>.
20. Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, Wichers CGK, Schuiveling M, van Lochem E et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):663–671. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214656>.
21. Барскова ВГ, Елисеев МС, Кудяева ФМ, Александрова ЕН, Волков АВ, Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентности. *Клиническая медицина.* 2009;7(7):41–46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kufzil>.
22. Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, Aleksandrova EN, Volkov AV, Nasonova VA, Nasonov EL. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2009;7(7):41–46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kufzil>.
23. Паневин ТС. Влияние тестостерона на пуриновый обмен и подагру. *Андрология и генитальная хирургия.* 2021;22(3):11–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hjonoa>.
24. Panevin TS. Influence of testosterone on purine metabolism and gout. *Andrologia i Genital'naya Hirurgiya.* 2021;22(3):11–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hjonoa>.
25. Garbagnati E. Urate changes in lean and obese boys during pubertal development. *Metabolism.* 1996;45(2):203–205. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(96\)90054-2](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(96)90054-2).
26. Елисеев МС, Выходец ИТ, Круглова ИВ, Чикина МН, Желябина ОВ, Ильиных ЕВ и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. *Современная ревматология.* 2018;12(3):82–88. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-82-88>.
27. Eliseev MS, Vykhodets IT, Kruglova IV, Chikina MN, Zhelyabina OV, Ilyinykh EV et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(3):82–88. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-82-88>.
28. Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, Mongioi LM, Cannarella R, Rosta G, La Vignera S. Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(4):383–388. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0762-3>.
29. Kurahashi H, Watanabe M, Sugimoto M, Ariyoshi Y, Mahmood S, Araki M et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. *Endocr J.* 2013;60(12):1321–1327. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0203>.
30. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Роживанов РВ, Камалов АА, Мкртумян АМ и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(4):496–507. <https://doi.org/10.14341/omet12817>.
31. Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrtyumyan AM et al. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines "Male hypogonadism". *Obesity and Metabolism.* 2021;18(4):496–507. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12817>.
32. Lim JH, Kim YK, Kim YS, Na SH, Rhee MY, Lee MM. Relationship between serum uric acid levels, metabolic syndrome, and arterial stiffness in Korean. *Korean Circ J.* 2010;40(7):314–320. <https://doi.org/10.4070/kcj.2010.40.7.314>.
33. He Y, Yang Q, Qing Y. Altered expression of androgen and its receptor might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis. *Gout and Hyperuricemia.* 2015;2(2):56–61. Available at: <https://lawdata.com.tw/tw/doi/?doi=10.3966/GH1506020203>.
34. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3313–3318. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031069>.
35. Mukhin IV, Ignatenko GA, Nikolenko VY. Dys hormonal disorders in gout: experimental and clinical studies. *Bull Exp Biol Med.* 2002;133(5):491–493. <https://doi.org/10.1023/a:1019826107916>.
36. Мадянов ИВ, Мадянова ТС. Менопаузальная гормональная терапия. В помощь терапевту и врачу общей практики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 160 с.
37. Паневин ТС, Юренева СВ. Менопаузальная гормонотерапия при ревматических заболеваниях: подагра. *Акушерство и гинекология.* 2021;9(3):36–41. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.36-41>.
38. Panevin TS, Yureneva S.V. Menopausal hormone therapy for rheumatic diseases: gout. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2021;9(3):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.36-41>.
39. Елисеев МС, Чикаленкова НА, Барскова ВГ. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):178–182. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1922>.
40. Eliseev MS, Chikalenkova NA, Barskova VG. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):178–182. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1922>.
41. Lally EV, Ho G Jr, Kaplan SR. The clinical spectrum of gouty arthritis in women. *Arch Intern Med.* 1986;146(11):2221–2225. <https://doi.org/10.1001/archinte.1986.00360230161022>.
42. Simon JA, Lin F, Vittinghoff E, Bittner V. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Ann Epidemiol.* 2006;16(2):138–145. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.04.003>.
43. Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women – the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R116. <https://doi.org/10.1186/ar2519>.
44. Weissmann G, Rita GA. Molecular basis of gouty inflammation: interaction of monosodium urate crystals with lysosomes and liposomes. *Nat New Biol.* 1972;240(101):167–172. <https://doi.org/10.1038/newbio240167a0>.
45. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1305–1309. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109884>.
46. Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Association of hormone therapy and incident gout: population-based case-control study. *Menopause.* 2015;22(12):1335–1342. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000474>.
47. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымуков НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2021. 80 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2.
48. Мокрышева НГ, Еремкина АК, Мирная СС, Володичева ВЛ, Паневин ТС, Мельниченко ГА. Патологические изменения в суставах и мышцах при первичном гиперпаратиреозе. *Остеопороз и остеопатия.* 2018;21(4):10–18. <https://doi.org/10.14341/osteo9783>.

- Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, Volodicheva VL, Panevin TS, Melnichenko GA. Joint and muscle involvement in primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(4):10–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo9783>.
41. Pappu R, Jabbour SA, Reginato AM, Reginato AJ. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):3081–3087. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3450-3>.
42. Paik JM, Farwell WR, Taylor EN. Demographic, dietary, and serum factors and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int*. 2012;23(6):1727–1736. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1776-x>.
43. Christensson T. Serum urate in subjects with hypercalcaemic hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta*. 1977;80(3):529–533. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(77\)90147-4](https://doi.org/10.1016/0009-8981(77)90147-4).
44. Bergenfelz A, Bladström A, Their M, Nordenström E, Valdemarsson S, Westerdahl J. Serum levels of uric acid and diabetes mellitus influence survival after surgery for primary hyperparathyroidism: a prospective cohort study. *World J Surg*. 2007;31(7):1393–1400. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9091-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.С. Паневин, Е.Н. Карева

Написание текста – Т.С. Паневин

Сбор и обработка материала – Т.С. Паневин, Е.Н. Карева

Обзор литературы – Т.С. Паневин

Анализ материала – Т.С. Паневин, Е.Н. Карева

Редактирование – Т.С. Паневин, Е.Н. Карева

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.С. Паневин, Е.Н. Карева

Contribution of authors:

Concept of the article – Taras S. Panevin, Elena N. Kareva

Text development – Taras S. Panevin

Collection and processing of material – Taras S. Panevin, Elena N. Kareva

Literature review – Taras S. Panevin

Material analysis – Taras S. Panevin, Elena N. Kareva

Editing – Taras S. Panevin, Elena N. Kareva

Approval of the final version of the article – Taras S. Panevin, Elena N. Kareva

Информация об авторах:

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; tarasel@list.ru

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; elenakareva@mail.ru

Information about the authors:

Taras S. Panevin, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Assistant of the Department of Faculty and Outpatient Therapy with a Course in Endocrinology, Far Eastern State Medical University; 35, Muravyova-Amurskogo St., Khabarovsk, 680000, Russia; tarasel@list.ru

Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Acad. P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; elenakareva@mail.ru

Современные тенденции решения проблемы резидуального сердечно-сосудистого риска

Н.Ю. Обьедкова , <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>, obedkovany@kursksmu.net

А.А. Гуслякова, <https://orcid.org/0009-0005-7846-7801>, guslyakova.a@mail.ru

Г.С. Маль, <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>, malgs@kursksmu.net

Е.Г. Обьедков, <https://orcid.org/0000-0003-0566-1476>, obiedkoveg@kursksmu.net

Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Резюме

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной проблемой здравоохранения не только в Российской Федерации, но и во всем мире. У пациентов очень высокого риска, страдающих ишемической болезнью сердца и сопутствующими дислипидемиями, при достигнутых целевых уровнях атерогенных фракций липопротеинов, несмотря на достаточно эффективную многокомпонентную гиполипидемическую терапию, сохраняется высокий остаточный (резидуальный) риск развития сердечно-сосудистых осложнений – таких как нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт. В данной статье проводится обзор актуальной научной литературы, метаанализов исследований, рандомизированных клинических испытаний различных классов гиполипидемических лекарственных препаратов, рассматриваются основные причины сохранения резидуального риска сердечно-сосудистых осложнений, оценивается роль известных клинико-диагностических маркеров в его развитии, среди которых выделяются уровень липопротеина (а), триглицеридов и атерогенных липопротеинов, сохраняющееся асептическое воспаление сосудистой стенки, маркерами которого являются высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, интерлейкин-1β. Обсуждаются возможные терапевтические стратегии снижения резидуального риска у пациентов в зависимости от этиологического фактора, оцениваются эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, фибратов, варианты использования РНК интерференции с помощью малых интерферирующих РНК и антисмысловых олигонуклеотидов, афереза липопротеинов, а также противовоспалительная терапия с использованием колхицина, малых доз метотрексата и моноклональных антител, ингибирующих продукцию провоспалительных интерлейкинов, в снижении резидуального сердечно-сосудистого риска. Оценка остаточного сердечно-сосудистого риска у пациента в клинической практике позволяет определить недостаточность или неэффективность проводимых мероприятий вторичной профилактики и выбрать иную, более современную или комплексную, тактику снижения сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: резидуальный риск, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, гиполипидемическая терапия, статины, эзетимиб, иПСК9, омега-3 ПНЖК

Для цитирования: Обьедкова НЮ, Гуслякова АА, Маль ГС, Обьедков ЕГ. Современные тенденции решения проблемы резидуального сердечно-сосудистого риска. *Медицинский совет*. 2024;18(6):155–163. <https://doi.org/10.21518/ms2024-115>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current trends in solving the problem of residual cardiovascular risk

Natal'ja Yu. Obedkova , <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>, obedkovany@kursksmu.net

Anastasiya A. Guslyakova, <https://orcid.org/0009-0005-7846-7801>, guslyakova.a@mail.ru

Galina S. Mal, <https://orcid.org/0000-0003-1712-5005>, malgs@kursksmu.net

Evgenij G. Obedkov, <https://orcid.org/0000-0003-0566-1476>, obiedkoveg@kursksmu.net

Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia

Abstract

Cardiovascular mortality is an urgent health problem not only in the Russian Federation, but also throughout the world. Patients of high cardiovascular risk, which suffering from ischemic heart disease and attending dyslipidemia, remain with high residual risk of cardiovascular complications such as unstable angina, myocardial infarction, stroke even in the case of achieved target level of atherogenic lipoproteins, no matter effective multicomponent hypolipidemic therapy. This article reviews the relevant scientific literature, meta-analyses of studies, randomized clinical trials of lipid-lowering drugs, examines the main reasons for the persistence of residual cardiovascular risk, evaluates the role of each clinical diagnostic marker in its progression, among which are the level of lipoprotein (a), triglycerides and other atherogenic lipoproteins, persistent aseptic inflammation of the vascular wall, the markers of which are highly sensitive C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-1β. Possible therapeutic strategies for reducing residual risk depending on the etiological factor are discussed including the effectiveness in reducing residual cardiovascular risk with omega-3 polyunsaturated fatty acids, fibrates, options for RNA interference with small interfering RNA and antisense oligonucleotides usage, lipoprotein apheresis, as well as anti-inflammatory therapy using colchicine, low doses of methotrexate and monoclonal antibodies that inhibit the production of proinflammatory interleukins. Assessing a patient's residual risk in clinical practice allows us to determine the insufficiency or ineffectiveness of secondary prevention measures and choose a different, more modern or comprehensive tactic for cardiovascular risk reducing.

Keywords: residual risk, coronary heart disease, dyslipidemia, lipid-lowering therapy, statins, ezetimibe, iPCSK9, omega 3 polyunsaturated fatty acids

For citation: Obedkova NYu, Guslyakova AA, Mal GS, Obedkov EG. Current trends in solving the problem of residual cardiovascular risk. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):155–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-115>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы, обусловленных атеросклерозом, остро стоит перед системами здравоохранения всех стран. Согласно данным федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, коэффициент смертности от болезней системы кровообращения за 2021 г. составил 663,8 на 1 тыс. населения среди мужчин и 645,4 на 1 тыс. населения среди женщин¹, что является достаточно высоким показателем. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – одна из первоочередных задач правительства, что находит отражение в национальном проекте «Здравоохранение»: его ведущей целью заявлено снижение смертности от сердечной-сосудистых заболеваний до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024 г.

РЕЗИДУАЛЬНЫЙ РИСК КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА В КАРДИОЛОГИИ

Главным патогенетическим обоснованием развития ишемической болезни сердца и всех ее осложнений считают дислипидемию и атеросклероз. Существует множество теорий, объясняющих механизмы образования липидных отложений в стенке сосуда, многие из них теперь находят отражение в диагностическом поиске маркеров прогрессирования данного патологического процесса, а некоторые звенья патогенеза становятся точками приложения сил для новых или уже доказавших свою эффективность лекарственных средств: от ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – статинов – до подавления синтеза пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа (PCSK9) с помощью малой интерферирующей РНК (инклизипран).

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, Европейского общества кардиологов, главным показателем оценки сердечно-сосудистого риска является не сам общий холестерин, а липопротеины низкой плотности (ЛПНП), для лиц с очень высоким кардиоваскулярным риском целевое значение ЛПНП составляет менее 1,4 ммоль/л. Однако достижение целевого уровня само по себе не гарантирует отсутствия прогрессирования атеросклеротического процесса, и тогда логичным становится определение остаточного – или резидуального – риска, с высоким уровнем которого связывают большое число фатальных осложнений, таких как инфаркты миокарда, рестенозы стента, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу и другие [1].

Международная программа по снижению резидуального риска (Residual risk reducing initiative – R³I) была инициирована в Швейцарии группой европейских ученых:

французскими профессорами J.-C. Fruchart и P. Amarengo, а также бельгийским ученым, профессором M. Hermans в 2008 г., сейчас в данное объединение входит порядка 40 стран, в том числе и Россия, представленная президентом Российского общества кардиологов Е.В. Шляхто. Под высоким резидуальным сердечно-сосудистым риском понимают значительную сохраняющуюся остаточную вероятность наступления макро- и микрососудистых осложнений атеросклеротических процессов, несмотря на достижение целевого уровня ЛПНП, тщательного контроля уровней артериального давления и глюкозы [2].

В качестве основных факторов, обеспечивающих сохранение высокого уровня резидуального риска, можно выделить семейные гиперхолестеринемии в гомо- и гетерозиготном варианте, изолированную гипертриглицеридемию, высокий уровень липопротеина (Лп) (а) в крови, а также высокий показатель ремнантного холестерина, представляющего собой все атерогенные фракции липопротеинов, непосредственно влияющих на атеросклеротические процессы, низкий уровень ЛПВП, гипергликемию на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, курение, ожирение, артериальную гипертензию, причем ряд вышеуказанных факторов относится к немодифицируемым – т.е. неизменным и генетически обусловленным (статус носителя определенной формы семейной гиперхолестеринемии), другие, в свою очередь, являются модифицируемыми и перспективными в качестве показателей для лекарственной коррекции – к примеру, липопротеин (а) [3]. Однако влияние аддитивных факторов, таких как воспалительный статус, например, все еще предстоит изучить, обсуждается конкретное значение каждого клинико-диагностического маркера, несущего свой весомый вклад в сохранение высокого остаточного риска, этот поиск все еще продолжается и представляет собой интересную и развивающуюся отрасль кардиологии.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИПОПРОТЕИНА (А)

По данным Американской коллегии кардиологов (ACC), Американской кардиологической ассоциации (АНА), Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS), одним из весомых факторов высокого резидуального риска считается уровень Лп (а) в крови выше >50 мг/дл, данный липопротеин низкой плотности содержит аполипопротеин (а), гомологичный плазминогену [4, 5]. Он участвует в прогрессировании атеротромбоза и асептического воспаления в стенке сосуда за счет ингибирования плазминогена путем связывания с плазминоновыми рецепторами эндотелиальных клеток и активации пролиферации клеток интимы, тем самым нарушается процесс фибринолиза. Также Лп (а) способен связываться с рецепторами на поверхности тромбоцитов, что

¹ Коэффициенты смертности по основным классам причин смерти. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/demo25_2022.xls.

вызывает их активацию и прогрессирование тромбообразования [3]. Метаанализ исследований прогностического значения Лп (а) у пациентов с ишемической болезнью сердца, проведенный Z. Wang et al, указывает на то, что повышенный уровень данного маркера связан и с повышенным остаточным риском сердечно-сосудистых событий, но не связан напрямую со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний или общей смертностью [6]. Возникает предположение, что мы можем управлять резидуальным риском за счет снижения уровня Лп (а).

Обратимся к опыту ученых, изучавших данное предположение. В исследовании YOKONAMA-ACS участвовали 76 пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) и выполненного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), находящихся на терапии. Пациенты были разделены на 2 группы по уровню Лп (а): менее 20 мг/дл и более 20 мг/дл соответственно. У пациентов оценивали объем атеросклеротических бляшек спустя 10 мес. исследования, притом за первичную конечную точку было принято изменение объема атеросклеротической бляшки в процентах. У пациентов в группе низкого уровня Лп (а) наблюдалось меньшее увеличение бляшек в объеме ($-6,8 \pm 15,6\%$) по сравнению с группой высокого уровня Лп (а) ($2,5 \pm 16,6\%$). Таким образом, было выдвинуто предположение, что высокий уровень Лп (а) в крови достоверно повышает риск прогрессирования атеросклеротических бляшек, логичным предположением которого является лекарственное стимулирование снижения уровня данного липопротеина [7].

Однако следует отметить, что уровни Лп (а) менее чувствительны к стандартной липидснижающей терапии с использованием статинов: L.M. de Boer et al. провели метаанализ исследований пациентов, находящихся на гиполипидемической терапии препаратами ГМГ-КоА-редуктазы, который показал, что они недостаточно эффективны по сравнению с плацебо независимо от дозы: разница в результатах использования статинов и плацебо составляла 1,1 мг/дл (0,1%) [8]. Метаанализ S. Tsimikas et al. указывает на то, что статины способны наоборот повышать уровень Лп (а) в крови: в среднем изменение уровня Лп (а) по сравнению с исходным колебалось в пределах от 8,5 до 19,6% в группе статинов и от -0,4 до -2,3% в группе плацебо [9].

Что касается возможности использования эзетимиба, то в метаанализе A. Sahebkar et al., где рассматривались 10 рандомизированных клинических исследований с плацебо-контролем, которые изучали его использование для снижения уровня Лп (а), показано, что эзетимиб в монотерапии или в комбинации со статином по сравнению с плацебо не давал значительного эффекта снижения уровня Лп (а) [10].

Знаменитое исследование ODYSSEY OUTCOMES показало убедительную эффективность ингибиторов PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9), в частности алирокумаба, в снижении уровня ЛПНП по сравнению с плацебо, а также по результатам дополнительного исследования выяснилось, что алирокумаб достаточно эффективен в снижении уровня

Лп (а): у пациентов с Лп (а) $>13,7$ мг/дл происходило снижение уровня Лп (а) в среднем на 10,3 мг/дл (у пациентов с ЛПНП <70 мг/дл) и 11,4 мг/дл (у пациентов с ЛПНП >70 мг/дл), а у пациентов с Лп (а) $<13,7$ мг/дл изменение его уровня оказалось незначительным [11].

Поскольку высокий уровень Лп (а) связывают с мутациями в генах *APOB*, *PCSK9*, *LDRL*, некоторые исследования предлагают варианты снижения высокого уровня Лп (а), нацеленные на ингибирование данных генов. Предлагаются варианты использования РНК интерференции с помощью малых интерферирующих РНК и антисмысловых олигонуклеотидов. Например, в процессе длительных исследований находятся новые медицинские препараты пелакарсен и олпасиран [12]. Высказываются предположения о возможности немедикаментозного снижения уровня Лп (а), впрочем, эффективность диеты или достаточной физической активности не доказана, что может быть связано с тем, что около 90% случаев повышенного уровня Лп (а) обусловлены генетически [3].

Для пациентов с повышенным уровнем Лп (а), не отвечающих на медикаментозную гиполипидемическую терапию, следует рассмотреть использование афереза липопротеинов. Данный метод представляет собой двойную фильтрацию крови и удаление из нее липопротеинов и, как правило, хорошо переносится пациентами [13]. Эффективность афереза неоспорима: Немецкий реестр афереза липопротеинов (GLAR) содержит данные более чем 1600 пациентов, у которых были проведены более 26 тыс. процедур афереза, что позволило на основе этих данных сделать выводы о снижении у пациентов, прошедших курс афереза, риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений на 83%, а нефатальных – на 63% [14]. Однако показания для проведения афереза липидов малочисленны. GLAR определил, что терапия с помощью афереза показана, когда у пациента присутствуют высокие уровни Лп (а) (>120 нмоль/л) в сочетании с нормальными уровнями ЛПНП ($<2,6$ ммоль/л), при которых у пациента возникло нетипично раннее сердечно-сосудистое событие. В США же уровень Лп (а) не рассматривается как обязательное показание для проведения афереза, а основным показанием является наличие гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, а также уровень ЛПНП >200 мг/дл у гетерозигот [15].

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ТРИГЛИЦЕРИДОВ – ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Другим маркером, влияющим на высокий уровень резидуального риска, является повышенный уровень триглицеридов, превращающихся при липолизе в триглицерид-богатые липопротеидные частицы (ТГБ) с повышенным количеством эфиров холестерина. Первичная гипертриглицеридемия (ГТГ) представляет собой дислипидемию IV или V фенотипа по классификации Фредриксона, а вторичная ГТГ часто развивается на фоне инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, ожирения. Внешние факторы, приводящие к развитию гипертриглицеридемии, включают в себя в первую очередь погрешности в диете: чрезмерное употребление простых

углеводов, жирной пищи, алкоголя [4]. Целевым уровнем триглицеридов является значение менее 1,7 ммоль/л, при более высоких уровнях ТГ липолиз приводит к значительному накоплению остатков хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), что фактически будет проявляться в виде остаточного ремнантного холестерина (RC) [16]. Он представляет собой холестерин всех атерогенных частиц, содержащийся в хиломикронах, ЛПОНП, богатых ТГ, и липопротеинах промежуточной плотности (ЛППП) [17]. Он способен накапливаться в клетках интимы с развитием пристеночного воспаления и вместе с тем прогрессирования атеросклероза сосудов. Многие исследования, метаанализы указывают на то, что у пациентов с высоким уровнем ремнантного холестерина в крови повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, независимо от того, был ли у пациентов ранее установлен диагноз ИБС [18, 19]. Например, в исследовании BARI-2D, изучавшем уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания и с сопутствующей гипертриглицеридемией, сахарным диабетом 2-го типа было установлено, что с каждым повышением уровня ТГ в крови на 50 мг/дл риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний / инфаркта миокарда / инсульта повышался на 3,8% (первичная конечная точка) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 6,4% (вторичная конечная точка) [20].

Исследование J. Yang et al., рассматривающее связь уровня ремнантного холестерина с развитием сердечно-сосудистого события, выявило, что повышенный уровень остаточного холестерина ассоциирован с более высоким уровнем ТГ в крови, а также у пациентов с более высоким уровнем ремнантного холестерина ($0,79 \pm 0,33$ ммоль/л) риск сердечно-сосудистых осложнений оказался выше, чем у пациентов с более низким уровнем ($0,32 \pm 0,11$ ммоль/л): 16,9 против 11,5% [21]. У пациентов со стабильной ИБС и достигнутым целевым уровнем ЛПНП <70 мг/дл развитие сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, стенокардия с необходимостью проведения реваскуляризации) наблюдалось чаще у пациентов с уровнем ремнантных липопротеинов $>3,9$ мг/дл, чем у пациентов с уровнем ремнантных липопротеинов $<3,9$ мг/дл [22].

Резидуальный риск, связанный с повышенным уровнем ремнантного холестерина, вероятно, более выражен у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Исследование пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, проведенное Q. Shao et al, показало, что при высоком уровне RC $>0,79$ ммоль/л наблюдалось повышение риска развития сердечно-сосудистых событий на 66,7% у пациентов, больных диабетом, и на 50,1% у пациентов без сахарного диабета [23]. В исследовании Y.X. Cao et al по оценке резидуального риска у пациентов с разным гликемическим статусом и повышенным уровнем ремнантного холестерина в течение 5,1 лет было определено, что сердечно-сосудистые события возникли в 10,1% случаев у пациентов с нормогликемией, 11,7% случаев у пациентов с предиабетом и в 13,7% случаев у пациентов с сахарным диабетом [24].

Немедикаментозное снижение уровней триглицеридов возможно: в протоколах по лечению дислипидемий ESC и EAS рекомендуется снижение массы тела ($IMT = 20-25$ кг/м²), снижение употребления простых углеводов и алкоголя, повышение физической нагрузки (как минимум до 30 мин. ежедневно) [4].

Медикаментозное лечение гипертриглицеридемии включает в себя терапию статинами с добавлением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) или фенофибрата; последний представляет собой гиполипидемический лекарственный препарат, основными механизмами действия которого являются ускорение окисления ЛП, богатых ТГ и нарушение синтеза жирных кислот, которые используются для синтеза ЛПОНП за счет активации α -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом [25]. Согласно европейским клиническим рекомендациям по лечению дислипидемий, пациентам с уровнем ТГ $<2,3$ ммоль/л рекомендуется назначение омега-3 ПНЖК, пациентам с уровнем ТГ = $2,3-5,0$ ммоль/л рекомендуется назначать комбинацию статин + фенофибрат. Пациентам с ТГ $>5,0$ ммоль/л назначаются омега-3 ПНЖК и фенофибрат [26].

В исследовании ACCORD, а позже и дополнительном исследовании ACCORDION исследовалась эффективность фенофибрата в комбинации с симвастатином по сравнению с комбинацией симвастатин + плацебо. Результаты исследования ACCORD не показали эффективности фенофибрата в снижении сердечно-сосудистого риска, однако позже, в исследовании ACCORDION, которое проводилось среди участников предшествующего исследования было выяснено, что использование фенофибрата снижало смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, а также риск нефатального инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с плацебо, что вероятно объяснялось «эффектом наследия». Тем не менее данный гиполипидемический препарат не показан к длительному приему и имеет достаточно обширные побочные эффекты, например диспепсический синдром, миалгии, холелитиаз [27].

Исследование PROMINENT завершено в III фазе по изучению эффективности пемафибрата по сравнению с плацебо в снижении уровня триглицеридов в крови [28]. В нем участвовали пациенты с установленным диагнозом сахарного диабета 2-го типа, уровнем ТГ в крови натошак 200–499 мг/дл и уровнем ЛПНП <40 мг/дл. Среднее изменение уровня ТГ в процентах составило – 31,1% у пациентов у группы пемафибрата и – 6,9% в группе плацебо [29].

Что касается препаратов омега-3 ПНЖК, то к ним относятся эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, которые подавляют синтез атерогенных фракций липидов и усиливают их экскрецию. Особенностью омега-3 ПНЖК является практически отсутствие побочных эффектов, что делает их перспективным объектом для исследований и по возможности включения в гиполипидемическую терапию в качестве комбинаций с другими гиполипидемическими препаратами [30].

Исследование REDUCE-IT проводилось у пациентов с гипертриглицеридемией, принимающих статин и икозапентил (в дозе 4 г/сут). За первичную конечную точку были приняты смерть от сердечно-сосудистых заболеваний,

нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия. Первичная точка была достигнута в 17,2% случаев у пациентов, принимавших икозапент этил, и в 22,0% у пациентов из группы плацебо. При этом за 1 год исследования уровень ТГ у пациентов в группе омега-3 ПНЖК снизился на 18,3% по сравнению с повышением на 2,2% у пациентов в группе плацебо [31].

Однако следует также отметить, что в исследованиях ASCEND и VITAL омега-3 ПНЖК не дали положительного эффекта в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и снижении уровня триглицеридов. Исследование ASCEND проводилось у пациентов с сахарным диабетом, разделенных на 2 группы: принимавшие омега-3 ПНЖК или плацебо. За первичную конечную точку принимались нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, транзиторная ишемическая атака, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (т. е. впервые возникшее сердечно-сосудистое событие). Первичная точка наблюдалась у 8,9% пациентов в группе омега-3 ПНЖК и у 9,2% в группе плацебо. Вторичная конечная точка включала в себя впервые возникшее сердечно-сосудистое событие и любую артериальную реваскуляризацию. Вторичная точка была достигнута у 11,4% пациентов в группе омега-3 ПНЖК и 11,5% пациентов в группе плацебо [32]. Исследование VITAL также изучало эффективность омега-3 ПНЖК в снижении сердечно-сосудистого риска. Пациенты были разделены на группу омега-3 ПНЖК и плацебо. У пациентов в группе омега-3 ПНЖК сердечно-сосудистое событие возникло в 3,0% случаев, а у пациентов в группе плацебо – в 3,2% случаев [33]. Возможно, на отсутствие эффективности омега-3 ПНЖК в данных исследованиях могли повлиять аддитивные факторы, поэтому требуется проведение дополнительных исследований для уточнения роли омега-3 ПНЖК в снижении сердечно-сосудистого риска, особенно у пациентов с гипертриглицеридемией или диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями [34].

J.E. Jun et al. провели исследование по оценке эффективности комбинации омега-3 ПНЖК с аторвастатином у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без него. Первичная конечная точка включала в себя процентное изменение уровней ТГ и не-ЛПВП после 8 нед. исследования. Ко вторичной конечной точке были отнесены процентные изменения других компонентов липидограммы – общего холестерина, ЛПОНП, ЛПВП, апоВ и Лп (а). У пациентов без сахарного диабета в обеих группах (аторвастатин + омега-3 ПНЖК и аторвастатин + плацебо) наблюдалось снижение уровня ТГ ($-16,9 \pm 41,6\%$ и $-14,0 \pm 30,6\%$ соответственно). Однако у пациентов с сахарным диабетом наиболее эффективным методом терапии оказалась комбинация омега-3 ПНЖК + аторвастатин: снижение ТГ ($-31,3 \pm 29,8\%$) и не-ЛПВП ($-11,1 \pm 19,6\%$), а комбинация аторвастатин + плацебо повышала уровни ТГ ($6,4 \pm 38,0\%$) и не-ЛПВП ($6,7 \pm 23,9\%$) по сравнению с исходным уровнем [35].

Другой группой препаратов, блестяще проявившей себя в снижении абсолютного риска, являются ингибиторы PCSK9 (иPCSK9), с ними можно также прогнозировать

и влияние на резидуальный риск. Механизм действия связан с предотвращением утилизации рецептора к ЛПНП и обеспечением нормального его функционирования, таким образом, атерогенные частицы могут и дальше беспрепятственно удаляться из плазмы крови (без разрушения работающего рецептора), что в полной мере сказывается и на уменьшении резидуального сердечно-сосудистого риска, соответственно. А.Р. Morise et al. провели исследование у пациентов с ИБС и семейной гиперхолестеринемией, непереносимостью статинов и высоким уровнем ЛПНП, в котором изучался эффект ингибиторов PCSK9 по снижению уровня ремнантного холестерина в крови. Пациенты принимали эволокумаб (140 мг) или алирокумаб (75 или 150 мг). В результате, помимо снижения уровня ЛПНП ($-58,0\%$ с использованием формулы Фридевальда) и ОХ ($-41,0\%$), наблюдалось также снижение уровня триглицеридов ($-24,0\%$), не-ЛПВП ($-50,0\%$), остаточного холестерина ($24,0\%$ с использованием формулы Фридевальда). Более выраженное снижение триглицеридов наблюдалось у пациентов с более высоким исходным уровнем ТГ в крови [36].

Перспективной точкой применения современных генно-инженерных гиполипидемических препаратов является снижение всех атерогенных фракций липопротеинов – т. е. ХС-неЛПВП (за исключением липопротеинов высокой плотности), которое приведет и к снижению резидуального риска, соответственно. В исследовании ORION оценивалась гиполипидемическая эффективность инклизирана (миРНК, ингибирующая PCSK9) у пациентов с риском развития сердечно-сосудистого события и уровнем ЛПНП $>2,6$ ммоль/л, несмотря на максимально переносимую дозировку принимаемых статинов или других гиполипидемических препаратов. Что касается не-ЛПВП, то для группы инклизирана среднее изменение уровня холестерина не-ЛПВП и апоВ по сравнению с плацебо на 510-й день составило $-39,5$ и $-35,8\%$ соответственно [37].

В исследовании TRANSLATE-TIMI 70 изучался эффект антисмыслового олигонуклеотида вупанорсена, который ингибирует синтез ангиопоэтинподобного белка-3 (ANGPTL3), с участием пациентов с уровнем не-ЛПВП ≥ 100 мг/дл, триглицеридов 150–500 мг/дл. Первичной конечной точкой считалось процентное изменение уровня холестерина не-ЛПВП в группе плацебо через 24 нед. Вторичная конечная точка включала процентные изменения уровня триглицеридов, холестерина ЛПНП, апоВ и ANGPTL3 через 24 нед., а также изменения уровня холестерина не-ЛПВП и дополнительных липидных показателей через 16 нед. Лечение вупанорсеном привело к снижению уровня холестерина не-ЛПВП через 24 нед. на 22,0% в группе, принимавшей 60 мг, и на 27,7% в группе, принимавшей 80 мг. Вупанорсен снижал уровни триглицеридов в зависимости от дозы: на 41,3% в группе, принимавшей 120 мг, и на 56,8% в группе, принимавшей 160 мг. Эффекты вупанорсена на уровень холестерина ЛПНП и апоВ, а также вЧСРБ были незначительными. Однако позже от дальнейших исследований пришлось отказаться на фоне развития побочных эффектов при использовании вупанорсена: у пациентов наблюдалось развитие жирового гепатоза [38].

Исследование APPROACH изучало эффекты воланесорсена (антисмыслового олигонуклеотида, ингибирующего мРНК АРОС3) при лечении семейной хиломикронемии. Участники исследования имели подтвержденную генетическим анализом семейную хиломикронемию и были разделены на 2 группы, одна группа получала воланесорсен, другая – плацебо. У пациентов в группе воланесорсена уровень триглицеридов снизился на 77% (в среднем – 19,3 ммоль/л), у пациентов в группе плацебо уровень триглицеридов наоборот повысился на 18% (в среднем – 1,0 ммоль/л) [39].

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК, ИНТЕРЛЕЙКИН-6, ИНТЕРЛЕЙКИН-1 β КАК МАРКЕРЫ РЕЗИДУАЛЬНОГО РИСКА

Следующим патогенетическим звеном высокого остаточного сердечно-сосудистого риска служит процесс асептического воспаления. На фоне атеросклеротического поражения сосудов и развития эндотелиальной дисфункции развивается хроническое системное воспаление, основными факторами риска которого для пациентов с ИБС являются ожирение и сахарный диабет 2-го типа, а также, вероятно, ревматологические и аутоиммунные заболевания [2]. Основным цитокином, который запускает процесс воспаления в эндотелии и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, является интерлейкин-1 β (IL-1 β). Он также повышает регуляцию интерлейкина-6, который в свою очередь усиливает продукцию острофазовых белков в печени, в особенности С-реактивного белка (СРБ) [40]. Поэтому одними из диагностических показателей сохранного и высокого остаточного риска принято считать IL-1 β , СРБ (в частности, высокочувствительный СРБ) и интерлейкин-6. Наибольший остаточный риск будет наблюдаться у пациентов с одновременно повышенными уровнями вЧСРБ и IL-6 [41].

Как правило, значение высокого резидуального риска справедливо применяется к пациентам с уровнем СРБ >2 мг/дл. Однако сам по себе СРБ не участвует в процессе атеротромбоза, а лишь является маркером системного воспаления и может повышаться при многих других состояниях, тогда как активная роль в данном патологическом процессе свойственна IL-1 β и IL-6, которые усиливают адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия, стимулируют пролиферацию эндотелия и продукцию коллагеназ [42].

Исследование Н.Н. Liu et al., изучавшее пациентов с уже установленным диагнозом ИБС, выявило, что у пациентов с повышенными уровнями ремнантного холестерина, Лп (а) и вЧСРБ риск сердечно-сосудистых осложнений значительно повышался, особенно у пациентов с уровнем ЛПНП >2,6 ммоль/л. При этом у отдельной группы пациентов только с повышенным уровнем вЧСРБ риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивался незначительно, что вероятно указывает на преимущественную роль ремнантных липопротеинов в атерогенезе, а вЧСРБ рассматривается лишь как показатель системного воспаления, которое сопровождает атеросклеротические изменения сосудов. Корреляционный анализ показал, что существует значительная связь между повышением ремнантного холестерина, Лп (а) и вЧСРБ [43].

Относительно повышенный уровень С-реактивного белка (1–3 мг/л – средний уровень риска развития сердечно-сосудистых осложнений, >3 мг/л – высокий), определенный высокочувствительным методом, в некоторых случаях также может стать маркером сосудистого воспаления. В исследовании FOURIER была доказана эффективность эволокумаба в снижении ЛПНП и сердечно-сосудистого риска. В дополнительном исследовании его влияния на уровень вЧСРБ пациенты были разделены на 3 группы по уровню вЧСРБ (<1 мг/дл, 1–3 мг/дл, >3 мг/дл). За первичную конечную точку были приняты смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация. Вторичная конечная точка включала в себя смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда и инсульт. В группе плацебо у пациентов первичная конечная точка была достигнута в 12,0, 13,7, 18,1% случаев для групп вЧСРБ <1 мг/дл, 1–3 мг/дл, >3 мг/дл соответственно, вторичная конечная точка – 7,4, 9,1 и 13,2% соответственно. Сравнительно с этим, в группе эволокумаба первичная конечная точка была достигнута в 1,6, 1,8 и 2,6% случаев, вторичная – в 0,8, 2,0 и 3,0% случаев соответственно. Однако изменение медианы уровня вЧСРБ, составившей 1,8 мг/дл, в обеих группах составило -0,2 мг/дл, что говорит о том, что эволокумаб не влияет на системное воспаление, а сердечно-сосудистый риск снизился за счет снижения уровня ЛПНП. А также следует помнить, что на уровень СРБ влияют и другие процессы организма в зависимости от сопутствующей патологии [44].

В исследованиях SPIRE-1 и SPIRE-2 оценивалась гиполипидемическая эффективность бокоцизумаба. В дальнейшем исследовании участников SPIRE-1 и SPIRE-2 изучали эффективность бокоцизумаба в снижении системного воспаления, ориентируясь на уровень вЧСРБ в крови. По сравнению с плацебо применение бокоцизумаба было связано со статистически значимым снижением уровня ЛПНП (-60,5%), не-ЛПВП-Х (-54,9%), апоВ (-56,0%) и ТГ (-19,9%), а также увеличением уровня холестерина ЛПВП (+6,4%). Как и в случае с эволокумабом, существенного влияния на вЧСРБ не наблюдалось; изменение составило +6,6% за 14 нед. и +6,7% за 52 нед. [45].

В исследовании COLCOT пациенты, перенесшие инфаркт миокарда в предыдущие 30 дней, получали малые дозы колхицина (0,5 мг) или плацебо. Все пациенты получали антиагрегантную терапию и статины. За первичную конечную точку были приняты смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, потребовавшая реваскуляризации. Ко вторичной конечной точке были отнесены компоненты первичной, а также общая смертность. Дополнительно была предложена исследовательская конечная точка, включающая определение уровня вЧСРБ, а также изменение уровня лейкоцитов в крови за 12 мес. Первичная точка была достигнута в 5,5% случаев в группе пациентов, принимавших колхицин, и в 7,1% случаев у пациентов, принимавших плацебо.

Вторичная конечная точка наблюдалась в 4,7% у пациентов в группе колхицина и в 5,5% в группе плацебо. Что касается вЧСРБ, то он измерялся лишь у части пациентов (207 человек), однако нужно отметить, что уровень вЧСРБ через 6 мес. после инфаркта миокарда снизился на 70,0% в группе пациентов, принимавших колхицин, и на 66,6% в группе плацебо. Различия в снижении количества лейкоцитов в крови у пациентов обеих групп оказалось незначительным (-18,8% в группе колхицина, -19,0% в группе плацебо) [46].

В дальнейшем результаты исследования COLCOT были вновь проанализированы для оценки эффективности колхицина при начале терапии в первые 3 дня после перенесенного инфаркта миокарда. За первичную конечную точку были приняты смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, потребовавшая реваскуляризации. К вторичной конечной точке отнесли компоненты первичной конечной точки и общую смертность. Что касается первичной конечной точки, она возникла в 4,3% случаев у пациентов в группе колхицина и 8,3% – в группе плацебо. Вторичная конечная точка наблюдалась в 3,3% случаев в группе колхицина и в 6,1% случаев в группе плацебо. Таким образом, противовоспалительная терапия колхицином позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [47].

В исследовании CANTOS изучался эффект канакинумаба в качестве противовоспалительного препарата у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и уровнем вЧСРБ более 2 мг/л. При этом исследовалась эффективность 3 доз – 50, 150, 300 мг. Канакинумаб вводился подкожно. За первичную конечную точку были приняты подтвержденный повторный инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть. За вторичную точку были приняты компоненты первичной точки, а также нестабильная стенокардия с потребностью в экстренной реваскуляризации. Известно, что канакинумаб представляет собой моноклональное антитело, ингибирующее IL-1 β , что позволяет снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов без снижения уровня липопротеинов. Однако неясно, насколько канакинумаб способен повлиять на уровень IL-6. В данном исследовании измерялся уровень IL-6 в группах канакинумаба и плацебо. В целом, по сравнению с плацебо, прием канакинумаба позволил достичь снижения уровня IL-6 через 3 мес. на 34,9%, при этом была выявлена связь противовоспалительного эффекта с дозой: снижение уровня IL-6 через 3 мес. составило 24,5, 35,8 и 42,7% для доз 50, 150 и 300 мг соответственно. При этом у участников исследования, которые достигли уровня IL-6 <1,65 нг/л, наблюдалось снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 36% [48].

Дополнительно по результатам CANTOS было проведено исследование, оценивающее не только уровень вЧСРБ, IL-6, но и IL-18, поскольку существуют сведения, что IL-18 активно участвует в механизмах иммунотромбоза. Так же, как и в изначальном исследовании, канакинумаб снижал уровни вЧСРБ в соответствии с дозой, т. е. снижение вЧСРБ

через 3 мес. составило 32,9, 42,4 и 51,3% для доз 50, 150 и 300 мг соответственно по сравнению с плацебо. Что касается IL-6, по сравнению с плацебо, канакинумаб снижал уровни IL-6 на 24,8, 36,3 и 43,2% для 50, 150 и 300 мг соответственно. Однако было определено, что канакинумаб не оказывал существенного влияния ни в какой дозе на уровни IL-18, измеренные через 3 мес., по сравнению с исходным уровнем. При этом было доказано, что каждое тертимальное увеличение уровня IL-18 до лечения канакинумабом связано с увеличением сердечно-сосудистого риска на 15%, в то время как каждое тертимальное увеличение уровня IL-6 было связано с увеличением риска на 50%, что говорит о необходимости дальнейших исследований методов противовоспалительной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [49].

Проводились также исследования по использованию малых доз метотрексата в качестве противовоспалительной терапии с инфарктом миокарда в анамнезе, у которых также присутствовал метаболический синдром или сахарный диабет 2-го типа (CIRT). За первичную конечную точку были приняты нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нестабильная стенокардия, потребовавшая экстренной реваскуляризации. Вторичной конечной точкой являлись общая смертность, госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности, проведение реваскуляризации. У пациентов измерялись уровни вЧСРБ, IL-6, IL-1 β . Однако через 8 мес. после начала исследования лечение метотрексатом в низких дозах не показало достаточной эффективности в снижении уровней С-реактивного белка, интерлейкина-1 β или интерлейкина-6 по сравнению с плацебо [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, резидуальный риск – многокомпонентное понятие, характеризующее пациентов с ишемической болезнью сердца; он подразумевает сохранение высокого риска наступления сердечно-сосудистых осложнений даже при проведении адекватной гиполипидемической терапии и достижении целевых показателей ЛПНП. Снижение резидуального риска играет важную роль при проведении вторичной профилактики у пациентов с ИБС, т. к. это позволит дополнительно снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, однако определение остаточного риска связано с трудностями выработки единого международного подхода к его диагностике и трактовке результатов. Существуют общие тенденции единого мнения на управление резидуальным риском, включающие контроль уровня ремнантного холестерина, вЧСРБ, Лп (а), а также снижения и устранения вялотекущего системного воспаления, возникающего на фоне атеросклероза сосудов. Подтверждение высокого значения резидуального риска у пациента позволяет выявить несостоятельность проводимых мероприятий вторичной профилактики и рассмотреть более современные комплексные методы его снижения. 

Поступила / Received 16.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 27.12.2023
Принята в печать / Accepted 10.01.2024

Список литературы / References

- Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
- Берштейн ЛЛ. Новые возможности снижения резидуального риска при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(11):110–116. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1370>.
- Bershtein LL. New Possibilities to Reduce the Residual Risk in Patients with Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1370>.
- Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama A. Atherogenic Lipoproteins for the Statin Residual Cardiovascular Disease Risk. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13499. <https://doi.org/10.3390/ijms232113499>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Grundt SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAHA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–e1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>.
- Wang Z, Zhai X, Xue M, Cheng W, Hu H. Prognostic value of lipoprotein (a) level in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):150. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1092-6>.
- Matsushita K, Hibi K, Komura N, Kimura Y, Matsuzawa Y, Konishi M et al. Impact of serum lipoprotein (a) level on coronary plaque progression and cardiovascular events in statin-treated patients with acute coronary syndrome: a yokohama-accs substudy. *J Cardiol*. 2020;76(1):66–72. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.01.005>.
- de Boer LM, Oorthuys AO, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(5):779–792. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab171>.
- Tsimikas S, Gortds PLSM, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2275–2284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310>.
- Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Pirro M, Banach M, Watts GF, Sirtori C et al. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2018;8(1):17887. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36204-7>.
- Schwartz GG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, Jukema JW et al. Lipoprotein(a) and Benefit of PCSK9 Inhibition in Patients With Nominally Controlled LDL Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(5):421–433. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.102>.
- Swerdlow DI, Rider DA, Yavari A, Wikström Lindholm M, Campion GV, Nissen SE. Treatment and prevention of lipoprotein(a)-mediated cardiovascular disease: the emerging potential of RNA interference therapeutics. *Cardiovasc Res*. 2022;118(5):1218–1231. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab100>.
- Raina R, Young C, Krishnappa V, Chanchlani R. Role of Lipoprotein Apheresis in Cardiovascular Disease Risk Reduction. *Blood Purif*. 2019;47(4):301–316. <https://doi.org/10.1159/000497447>.
- Schettler VJ, Neumann CL, Peter C, Zimmermann T, Julius U, Hohenstein B et al. Lipoprotein apheresis is an optimal therapeutic option to reduce increased Lp(a) levels. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019;14(Suppl 1):33–38. <https://doi.org/10.1007/s11789-019-00094-4>.
- Parhofer KG. Apheresis: What Should a Clinician Know? *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(3):77–83. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01081-7>.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Aversa M et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791–4806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>.
- Уткина ЕА, Афанасьева ОИ, Покровский СН. Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;5(5):82–89. Режим доступа: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3320?locale=ru_RU.
- Utkina EA, Afanasieva OI, Pokrovsky SN. The heterogeneity of lipoproteins and their role in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;5(5):82–89. (In Russ.) Available at: https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3320?locale=ru_RU.
- Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease in diabetes: a population-based prospective cohort study. *Diabetologia*. 2023;66(12):2238–2249. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06016-0>.
- Delialis D, Georgiopoulos G, Aivalioti E, Konstantaki C, Oikonomou E, Bampatsias D et al. Remnant cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2023;74:48–57. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.04.007>.
- Nelson AJ, Navar AM, Mulder H, Wojdyla D, Philip S, Granowitz C et al. Association Between Triglycerides and Residual Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Cardiovascular Disease (From the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes [BARI 2D] Trial). *Am J Cardiol*. 2020;132:36–43. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.005>.
- Yang J, Wang Y, Xi Z, Ma Y, Shao C, Wang W, Tang YD. Remnant-Like Particle Cholesterol and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(12):452. <https://doi.org/10.3390/jcdd9120452>.
- Fujihara Y, Nakamura T, Horikoshi T, Obata JE, Fujioka D, Watanabe Y et al. Remnant Lipoproteins Are Residual Risk Factor for Future Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease and On-Statins Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels <70 mg/dL. *Circ J*. 2019;83(6):1302–1308. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0047>.
- Shao Q, Yang Z, Wang Y, Li Q, Han K, Liang J et al. Elevated Remnant Cholesterol is Associated with Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(12):1808–1822. <https://doi.org/10.5551/jat.63397>.
- Cao YX, Zhang HW, Jin JL, Liu HH, Zhang Y, Gao Y et al. The longitudinal association of remnant cholesterol with cardiovascular outcomes in patients with diabetes and pre-diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01076-7>.
- Суусев АВ. Фенофибрат при лечении больных с гипертриглицеридемией и атеросклерозом: новые данные. *Лечебное дело*. 2020;(1):24–37. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12189>.
- Susekov AV. Fenofibrate in the treatment of patients with hypertriglyceridemia and atherosclerosis: new data. *Lechebnoe Delo*. 2020;(1):24–37. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12189>.
- Объедкова НЮ, Маль ГС, Селихова ЕМ, Объедков ЕГ. Прогрессирование гиперлипидемии как результат перенесенной новой коронавирусной инфекции у больных ишемической болезнью сердца. *Innova*. 2023;9(2):59–62. Режим доступа: <https://www.innova-journal.ru/jour/article/view/405>.
- Obedkova NYu, Mal GS, Selikhova EM, Obedkov EG. Progression of hyperlipidemia as a result of a new coronavirus infection in patients with coronary heart disease. *Innova*. 2023;9(2):59–62. (In Russ.) Available at: <https://www.innova-journal.ru/jour/article/view/405>.
- Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrates add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x>.
- Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarencu P, Elam M et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018;206:80–93. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.011>.
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923–1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>.
- Кыткова ОЮ, Новгородцева ТП, Денисенко ЮК, Антонюк МВ, Гвозденко ТА. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в коррекции дислипидемии и снижении остаточного риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023;(87):124–137. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-124-137>.
- Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Denisenko YK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the management of dyslipidemia and reduction of residual cardiovascular risk. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2023;(87):124–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-124-137>.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
- Bowman L, Maffham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1540–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804989>.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(1):23–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811403>.
- Perez-Martinez P, Katsiki N, Mikhailidis DP. The Role of n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: Back to the Future. *Angiology*. 2020;71(1):10–16. <https://doi.org/10.1177/0003319719842005>.
- Jun JE, Jeong IK, Yu JM, Kim SR, Lee IK, Han KA et al. Efficacy and Safety of Omega-3 Fatty Acids in Patients Treated with Statins for Residual Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled

- Clinical Trial. *Diabetes Metab J*. 2020;44(1):78–90. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0265>.
36. Morise AP, Tennant J, Holmes SD, Tacker DH. The Effect of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors on Nonfasting Remnant Cholesterol in a Real World Population. *J Lipids*. 2018;2018:9194736. <https://doi.org/10.1155/2018/9194736>.
 37. Ray KK, Kallend D, Leiter LA, Raal FJ, Koenig W, Jaros MJ et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. *Eur Heart J*. 2022;43(48):5047–5057. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac615>.
 38. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, Curto M, Ramos V, Jevne A et al. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation*. 2022;145(18):1377–1386. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266>.
 39. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(6):531–542. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>.
 40. Lutgens E, Atzler D, Döring Y, Duchene J, Steffens S, Weber C. Immunotherapy for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3937–3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz283>.
 41. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Bradwin G, Hasan AA, Rifai N. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2952–2961. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa160>.
 42. Ridker PM. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3320–3331. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.082>.
 43. Liu HH, Guo YL, Zhu CG, Wu NQ, Gao Y, Xu RX et al. Synergistic effect of the commonest residual risk factors, remnant cholesterol, lipoprotein(a), and inflammation, on prognosis of statin-treated patients with chronic coronary syndrome. *J Transl Med*. 2022;20(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03448-x>.
 44. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park JG, Sever PS et al. Inflammation and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation*. 2018;138(2):131–140. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032>.
 45. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual Inflammatory Risk on Treatment With PCSK9 Inhibition and Statin Therapy. *Circulation*. 2018;138(2):141–149. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034645>.
 46. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>.
 47. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41(42):4092–4099. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa659>.
 48. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018;39(38):3499–3507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy310>.
 49. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2020;41(23):2153–2163. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz542>.
 50. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752–762. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809798>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.С. Маль

Написание текста – Н.Ю. Обьедкова, Е.Г. Обьедков

Сбор и обработка материала – А.А. Гуслякова

Обработка материала – Н.Ю. Обьедкова

Редактирование – Е.Г. Обьедков

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.С. Маль

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina S. Mal

Text development – Natal'ja Yu. Obedkova, Evgenij G. Obedkov

Collection and processing of material – Anastasiya A. Guslyakova

Processing of material – Natal'ja Yu. Obedkova

Editing – Evgenij G. Obedkov

Approval of the final version of the article – Galina S. Mal

Информация об авторах:

Наталья Юрьевна Обьедкова, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; obedkovany@kursksmu.net

Анастасия Андреевна Гуслякова, студент, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; guslyakova.a@mail.ru

Галина Сергеевна Маль, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; malgs@kursksmu.net

Евгений Геннадьевич Обьедков, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет; 305041, Россия, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; obiedkoveg@kursksmu.net

Information about the authors:

Natal'ja Yu. Obedkova, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice; Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia; obedkovany@kursksmu.net

Anastasiya A. Guslyakova, Student, Kursk State Medical University; Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia; guslyakova.a@mail.ru

Galina S. Mal, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University; Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia; malgs@kursksmu.net

Evgenij G. Obedkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases №1; Kursk State Medical University; 3, K. Marx St., Kursk, 305041, Russia; obiedkoveg@kursksmu.net

Опыт ведения пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска с развитием миозита на фоне высокоинтенсивной терапии статинами

Д.Ю. Седых[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7058-2008>, md-sedih@mail.ru

В.В. Кашталап, <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>, v_kash@mail.ru

О.Л. Барбараш, <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>, olb61@mail.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Резюме

Основная цель настоящей статьи – транслировать имеющийся опыт успешной оптимизации липидснижающего лечения у пациентки с очень высоким сердечно-сосудистым риском и длительным анамнезом дислипидемии, церебральным атеросклерозом и миозитом, развившимся на высокоинтенсивном режиме терапии статинами. На примере пациентки 56 лет, наблюдающейся в липидном центре г. Кемерово, было показано, что комбинация питавастатина в максимально переносимой дозе 2 мг и ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба 10 мг может быть не только эффективной для достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (1,4 ммоль/л) после перенесенной каротидной реваскуляризации, но и безопасной при зарегистрированных мышечных симптомах, возникших на высокоинтенсивном режиме терапии статинами. Продемонстрировано, что на фоне высокой приверженности к подобранному лечению и гипохолестериновой диете, поддержания регулярной физической активности у пациентки полностью исчезли как мышечные боли, так и мышечная слабость, не отмечается клинического и инструментального прогрессирования церебральных стенозов. В статье приводятся актуальные данные о распространенности мышечных симптомов при приеме статинов в реальной практике и в рандомизированных клинических исследованиях, обсуждаются существующие предрасполагающие факторы и потенциальные механизмы возникновения, описываются варианты клинических проявлений и предположительные критерии диагностического поиска. Кроме того, систематизированы рекомендации по тактике ведения пациентов с их развитием при различном кардиоваскулярном риске. Продемонстрирована система классификации экспертами статин-ассоциированных мышечных симптомов. Также представлена принятая в г. Кемерово маршрутизация пациентов с побочными эффектами, развивающимися на фоне терапии статинами.

Ключевые слова: дислипидемия, церебральный атеросклероз, мышечные симптомы статинов, комбинированная липидснижающая терапия, достижение целевого холестерина липопротеидов низкой плотности

Благодарности: работа выполнена в рамках поискового научного исследования НИИ КПССЗ «Эффекты комбинированной липидснижающей терапии в отношении показателя минерального гомеостаза (кальций-фосфатных бионов) у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца и тяжелыми нарушениями липидного обмена» темы №2 «Управление рисками, ассоциированными с коморбидностью, у пациентов с болезнями системы кровообращения на основе применения инновационных лечебно-диагностических реабилитационных медицинских технологий».

Для цитирования: Седых ДЮ, Кашталап ВВ, Барбараш ОЛ. Опыт ведения пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска с развитием миозита на фоне высокоинтенсивной терапии статинами. *Медицинский совет*. 2024;18(6):164–169. <https://doi.org/10.21518/ms2024-175>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of a patient at very high cardiovascular risk with myositis during high-intensity statin therapy

Darya Yu. Sedykh[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7058-2008>, md-sedih@mail.ru

Vasily V. Kashtalap, <https://orcid.org/0000-0003-3729-616X>, v_kash@mail.ru

Olga L. Barbarash, <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>, olb61@mail.ru

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia

Abstract

The main purpose of this article is to translate the existing experience of successful optimization of lipid-lowering treatment in a patient with a very high cardiovascular risk and a long history of dyslipidemia, cerebral atherosclerosis and myositis, which developed on a high-intensity statin therapy regimen. Using the example of a 56-year-old patient observed in the lipid center of the city of Kemerovo, it was shown that the combination of pitavastatin in the maximum tolerated dose of 2 mg and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe 10 mg can not only be effective in achieving target values of low-density lipoprotein cholesterol (1.4 mmol/l) after undergoing carotid revascularization, but also safe for registered muscle symptoms

that arose during a high-intensity statin therapy regimen. It was demonstrated that, against the background of high adherence to the selected treatment and low-cholesterol diet, and maintenance of regular physical activity, the patient completely disappeared both muscle pain and muscle weakness, and there was no clinical or instrumental progression of cerebral stenosis. The article provides current data on the prevalence of muscle symptoms when taking statins in real practice and in randomized clinical trials, discusses existing predisposing factors and potential mechanisms of occurrence, describes variants of clinical manifestations and tentative diagnostic search criteria. In addition, recommendations on the tactics of managing patients with their development at various cardiovascular risks have been systematized. An expert classification system for statin-associated muscle symptoms is demonstrated. Also presented is the routing of patients with side effects developing during statin therapy, adopted in the city of Kemerovo.

Keywords: dyslipidemia, cerebral atherosclerosis, muscle symptoms of statins, combination lipid-lowering therapy, achieving target low-density lipoprotein cholesterol

Acknowledgments: the work as part of the pilot scientific study of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases: Effects of Combination Lipid-Lowering Therapy on Mineral Homeostasis Parameters (Calcium-Phosphate Bions) in Patients with Acute Forms of Coronary Heart Disease and Severe Lipid Metabolism Disorders under Topic No. 2 Management of Comorbidity-Associated Risks in Patients with Circulatory System Diseases Based on the Innovative Therapeutic and Diagnostic Rehabilitation Medical Technologies.

For citation: Sedykh DYu, Kashtalap VV, Barbarash OL. Management of a patient at very high cardiovascular risk with myositis during high-intensity statin therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6):164–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-175>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективным инструментом профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциирующихся с атеросклерозом, являются статины, их эффект связывают со стойким снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), замедлением формирования и прогрессирования атеросклероза [1, 2]. В клинической практике врач все чаще встречаются с отменой или снижением дозы статинов самим пациентом, чаще всего это связано с боязнью развития побочных эффектов данной группы препаратов, а также со стойкими мифами об их негативном влиянии на здоровье человека (развитие эректильной дисфункции, болезни Альцгеймера, катаракты на фоне приема высоких доз статинов) [3, 4]. Между тем согласно результатам рандомизированных клинических испытаний терапия статинами в целом безопасна для пациентов, а частота возникновения побочных эффектов при их приеме сопоставима с таковой для плацебо (исследование STOMP – Effects of Statins on Muscle Performance), кроме того, доля побочных эффектов, развивающихся на фоне статинов, аналогична доле, регистрируемой при приеме других препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов) [5, 6].

При этом установлено, что при приеме статинов у пациентов фиксируются такие дозозависимые осложнения, как поражение мышечной ткани (мышечные симптомы (миалгии, миопатии), связанные со статинами), манифестирующие в проксимальных и крупных мышечных группах, включая мышцы бедра и ягодиц, икроножные мышцы и мышцы спины, изолированно или гораздо реже в сочетании с повышением в крови креатинфосфокиназы (КФК – фермент, отражающий повреждение миоцитов) [7, 8]. Согласно статистике, до 1 500 000 человек в год испытывают побочные эффекты, связанные с мышцами, при приеме статинов [9]. Доля пациентов с любыми

мышечными симптомами на фоне приема статинов, по данным регистровых исследований, колеблется от 7 до 29% [10–12]. Наиболее часто их развитие отмечается в первые 4–6 нед. от начала приема статина, его возобновления или после увеличения его дозировки. Следует отметить, что среди лиц с развившимися мышечными симптомами на фоне приема одного статина назначение другого статина может их не вызывать, что говорит об отсутствии класс-эффекта и вероятном наличии иных причин такой «непереносимости», требующих выявления и модификации. В литературе описано, что в зависимости от применяемого статина и его дозы, наличия факторов риска миопатии у пациента частота повышения КФК (>10 верхних границ нормы (ВГН)) на фоне мышечных симптомов составляет от 1 на 1 000 до 1 на 10 000 человек в год [12].

Предрасполагающими факторами развития мышечных симптомов на фоне приема статинов рассматривают генетическую предрасположенность и некоторые клинико-анамнестические характеристики больного (возраст старше 80 лет, женский пол, монголоидная раса, высокая физическая активность, низкий индекс массы тела, сопутствующие заболевания – гипотиреоз, ревматическая полимиалгия, врожденная нейромышечная патология, заболевания почек, печени и желчного пузыря, сахарный диабет, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), реципиент органов). Показано, что накопление статинов в миоцитах усиливается при одновременном их приеме с лекарственными препаратами, подавляющими изоферменты цитохрома P450 (CYP450), а также белок 1B1 – переносчик органических анионов (БА1B1-ПО) или Р-гликопротеин 1-го типа, таких как опиоиды, фибраты, ингибиторы протеаз ВИЧ, кортикостероиды, антибиотики, нейролептики и иммунодепрессанты, полифармакотерпии и прием алкоголя [13, 14]. При этом сам патогенез развития мышечных симптомов, обусловленных приемом статинов, остается недостаточно изученным. В качестве версий обсуждаются аутоиммунный механизм, нарушение стабильности

мембраны миоцитов за счет снижения холестерина, изменение выработки клетками энергии (дефицит коэнзима Q10), дисфункция митохондрий, дефицит витамина D.

Проявления мышечных симптомов у пациентов на фоне приема статинов полиморфны: чаще всего отмечается плохая переносимость физической нагрузки, жалобы на мышечную слабость, повышенный тонус мышц (ригидность) и болезненность мышц (ноющие, тянущие миалгии) или судороги, имеющие симметричный характер [15]. В реальной клинической практике мышечные симптомы связаны с достигающей 75%-ной частотой отказа от терапии статинами или периодическим прекращением приема статинов, что существенно снижает результативность коррекции нарушений липидного обмена и негативно влияет на дальнейший прогноз пациентов [11]. По экспертной классификации все статин-индуцированные поражения мышц принято подразделять на: 1) миалгии (мышечные симптомы + нормальный уровень КФК); 2) миопатии (мышечная слабость + потенциальные гистопатологические изменения в мышцах); 3) миозиты (мышечные симптомы + повышение КФК до 10 верхних границ нормы (ВГН)); 4) рабдомиолиз (мышечные симптомы + повышение КФК свыше 10 ВГН); 5) бессимптомное повышение КФК (легкая степень > 3 ВГН, умеренная ≥ 10 ВГН и тяжелая ≥ 50 ВГН) [12].

На сегодняшний день не существует единого диагностического теста для верификации обозначенных выше мышечных проявлений: помимо субъективных жалоб, лабораторной оценки уровня КФК и установления факта связи их развития со временем начала приема статина или регресса после прекращения терапии. Крайне редко в практическом здравоохранении прибегают к использованию биопсии мышц для установления гистопатологической картины поражения. Национальная ассоциация по дислипидемиям США предложила использовать в рандомизированных клинических испытаниях опросник для определения мышечных симптомов, однако в клиническую практику он до сих пор не имплементирован [16]. В связи со сложностями диагностики статин-индуцированной миопатии представление опыта ведения таких пациентов является актуальным [17].

С 2016 г. в Кемеровской области на базе Кузбасского кардиологического диспансера им. академика Л.С. Барбараша функционирует липидный центр. Основными показаниями к направлению на специализированный липидологический прием являются: 1) наличие у пациентов тяжелых нарушений липидного обмена (исходные значения концентраций в крови общего холестерина (ОХС) > 7,5 ммоль/л, или ЛПНП > 4,9 ммоль/л, или триглицеридов (ТГ) > 5 ммоль/л), требующих подбора высокодозовой и/или комбинированной терапии липидснижающими препаратами; 2) ранний анамнез кардиоваскулярного заболевания, ассоциированного с атеросклерозом и/или хирургическим вмешательством на сосудистых бассейнах (до 55 лет), требующего «агрессивной» вторичной профилактики; 3) пациенты, нуждающиеся в гиполипидемической терапии в сложных клинических ситуациях (сочетанная патология). Здесь же

наблюдаются пациенты с недостаточной эффективностью липидснижающей терапии или подозрением на непереносимость терапии статинами из-за развития побочных эффектов [18, 19]. В настоящей статье на клиническом примере из практической деятельности липидного центра представлена возможность эффективной и безопасной оптимизации липидснижающей терапии при развитии миозита на фоне высоких доз статина у пациента с дислипидемией и с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 56 лет. С 2019 г. регулярно наблюдается в липидном центре г. Кемерово с диагнозом: Основное заболевание: Дислипидемия по Фредриксону IIA-типа. Возможная семейная гиперхолестеринемия (балл по DLCNC – 3). Атеросклероз церебральных артерий. Состояние после каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) внутренней сонной артерии (ВСА) слева от 2018 г. (стеноз 80%). Стеноз ВСА справа – 30% (очень высокий риск, целевой уровень ЛПНП < 1,4 ммоль/л).

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, медикаментозно контролируемая артериальная гипертензия. Целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст.

Сопутствующие заболевания: Поллиноз, вне обострения. Лекарственная аллергия.

Анамнез заболевания: Клиника артериальной гипертензии с 2012 г., максимальное повышение артериального давления до 190/100 мм рт. ст., адаптирована к 120–125/80 мм рт. ст. Диагноз гипертонической болезни установлен. Гипотензивная терапия регулярная. Инфаркты миокарда и инсульты отрицает. Клиники стенокардии, нарушений ритма и проводимости не прослеживаются. В 2018 г. при выполнении ультразвукового обследования экстракраниальных артерий был выявлен церебральный атеросклероз со значимым стенозом ВСА слева (80%) и незначимым справа (30%). Консультирована ангионеврологом, проведена контрольная мультиспиральная компьютерная ангиография ВСА, подтвердившая степень стенозов. Обследована у кардиолога, данных за сопутствующую коронарную патологию не выявлено. В конце 2018 г. была успешно выполнена КЭЭ ВСА слева. Для предотвращения прогрессирования церебрального атеросклероза на амбулаторный этап пациентке при выписке были рекомендованы: ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке 75 мг в обед после еды, бисопролол 2,5 мг утром, периндоприл 2,5 мг вечером, аторвастатин 20 мг на ночь. В последующем пациентка амбулаторно наблюдалась у терапевта по месту жительства и дважды в год консультировалась ангионеврологом в нейрососудистом центре.

Анамнез жизни: туберкулез, вирусные гепатиты, инфекции, передающиеся половым путем, иные хронические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез отягощен – поллиноз (береза), лекарственная непереносимость (пенициллин). Гемотрансфузий не проводилось. Травм не было. Операция аппендэктомии в детском возрасте. Акушерско-гинекологический анамнез:

2 беременности, 2 родов, менопауза с 46 лет. Не курит. Имеет отягощенный наследственный анамнез по цереброваскулярным заболеваниям (мать с 50 лет страдала гипертонической болезнью, хронической ишемией головного мозга на фоне церебрального атеросклероза). Пациентка физически активная: 3 раза в неделю занимается плаванием, 2 раза – йогой.

Липидологический анамнез: впервые повышение ОХС по амбулаторной карте отмечено с 40 лет (6,5 ммоль/л), стремилась самостоятельно добиться снижения немедикаментозно (гипохолестериновая диета, регулярная физическая активность, прием биодобавок с омега-3 и омега-6 жирными кислотами) – без существенного эффекта. В 2012 г. на фоне обследования по гипертонической болезни пациентке в виду сохранения нарушений липидного обмена (ОХС – 6,3 ммоль/л, ЛПНП – 4,1 ммоль/л), наличия отягощенного наследственного анамнеза, отсутствия эффекта от немедикаментозных мер коррекции дислипидемии был официально прописан аторвастатин 20 мг, однако в течение длительного времени пациентка от приема воздерживалась по собственным убеждениям. В 2018 г. в виду верификации церебрального атеросклероза и его хирургического лечения впервые был начат прием аторвастатина в дозе 40 мг. Однако ко 2-му мес. приема развилась выраженная слабость в икроножных мышцах, по поводу которой пациентка обращалась к терапевту, исходно было рекомендовано снижение дозы аторвастатина до 20 мг, объективно не изменившее мышечную симптоматику в течение месяца. В силу сохранения жалоб на фоне аторвастатина 20 мг препарат эмпирически был заменен терапевтом на розувастатин 10 мг, однако в течение последующего месяца приема положительной динамики по мышечным симптомам также получено не было. Помимо снижения силы икроножных мышц, добавилась их симметричная, выраженная по интенсивности боль ноющего характера, из-за чего пациентка принимает розувастатин 10 мг лишь раз в 3 дня. Контроля КФК, ферментов цитолиза не производилось. В 2019 г. пациентка впервые направляется на консультацию к кардиологу-липидологу. Предоставленные значения липидов на первом приеме: ОХС – 5,42 ммоль/л, ЛПНП – 2,6 ммоль/л, ТГ – 1,3 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 1,0 ммоль/л. По рекомендации врача-липидолога дополнительно были назначены анализы на проверку профиля безопасности терапии (АСТ, АЛТ, КФК, глюкозу), пациентка переведена на прием статина средней интенсивности (питавастатин 4 мг на ночь ежедневно). По результатам обследований выявлена нормогликемия, АСТ – 30 Ед/л, АЛТ – 25 Ед/л, КФК – 1800 Ед/л (более 4 ВГН, но до 10 ВГН), что в совокупности с данными жалоб, анамнеза и осмотра было расценено как проявление миозита (миопатии). Биопсии мышц проведено не было. За период сдачи анализов на фоне приема питавастатина 4 мг значительно снизилась выраженность болевого синдрома в икроножных мышцах, однако сохранялась их слабость, в виду чего кардиолог-липидолог принял решение об инициации комбинированной терапии со снижением питавастатина до 2 мг на ночь и добавлением нестатинового препарата эзетимиба 10 мг утром.

Контроль профиля безопасности измененной схемы лечения через 2 нед. подтвердил снижение КФК до 730 Ед/л, через 4 нед. – до 490 Ед/л, через 6 нед. – 165 Ед/л.

В настоящее время пациентка продолжает находиться на данном липидснижающем лечении, полностью исчезли как мышечные боли, так и мышечная слабость, других побочных эффектов не отмечалось. Регулярно контролирует липидограмму и уровень КФК, осматривается липидологом, соблюдает гипохолестериновую диету, продолжает заниматься физической активностью. В 2023 г. самочувствие пациентки удовлетворительное, по церебральным стенозам без отрицательной динамики, артериальная гипертензия компенсирована. Status localis: кантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы нет. Липидограмма от ноября 2023 г.: ОХС – 3,1 ммоль/л, ЛПНП – 1,4 ммоль/л, ЛПВП – 1,02 ммоль/л, ТГ – 1,0 ммоль/л, КФК – 70 Ед/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано в настоящем клиническом случае, при сохраняющемся у пациентов высоком кардиоваскулярном риске преимущества продолжения приема статина должны сопоставляться с выраженностью симптомов поражения мышц и лабораторными данными. При развитии у пациента низкого сердечно-сосудистого риска миозита на фоне приема статинов тактика ведения подразумевает необходимость повторной оценки показаний к приему статинов с усилением компонента терапевтических изменений образа жизни (отказ от курения и алкоголя, снижение артериального давления, соблюдение гиполипидемической диеты). Бессимптомное повышение КФК до 4 ВГН в обоих случаях не требует отмены статина, однако подразумевает динамическое наблюдение за концентрацией КФК.

В случае миозита и лабораторного изменения КФК > 4 ВГН, но < 10 ВГН терапия статином может быть продолжена при динамическом наблюдении за концентрацией КФК (через 2 и 6 нед.), 10-кратное превышение должно незамедлительно привести к отмене данного статинового препарата и контролю КФК раз в 2 нед. При развитии рабдомиолиза (КФК > 40 ВГН, с признаками мышечных болей, миоглобинемии, миоглобинурии) прием конкретного индуцировавшего его статина не должен возобновляться вовсе, рекомендуется провести парентеральное введение подщелачивающих растворов, контроль анализа мочи, измерения в динамике КФК, креатинина и мочевины. Кроме того, в алгоритме ведения пациентов с мышечными симптомами следует производить учет и устранение факторов, способствующих развитию статин-индуцированной миопатии. Так, нашей пациентке можно было дополнительно порекомендовать уменьшить частоту занятий спортом.

При снижении мышечных симптомов, нормализации или значимом снижении концентрации КФК производится назначение максимально переносимой пациентом низкой или средней дозы статина (кроме случаев рабдомиолиза и повышения КФК > 10 ВГН) или перевод на другой статин при тщательном наблюдении за выраженностью симптомов поражения мышц и концентрацией КФК

в динамике. Терапевтические стратегии также могут включать: прерывистый режим приема статина (через день или 2 раза в неделю), применение других липидснижающих агентов изолированно или в качестве комбинированной терапии (ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы фермента пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9), ингибиторы фермента АТФ-цитратлиазы, препараты модифицированной РНК – инклизирин). Такие препараты предлагают в качестве альтернативы применению статинов у больных со стойкими мышечными симптомами, поскольку их прием не сопровождается побочными эффектами в отношении мышечной ткани [20, 21].

Весомым аргументом в пользу комбинированной терапии также является недостижение на монотерапии целевого уровня ЛПНП < 1,4 ммоль/л [22–26]. Прием эзетимиба позволит снизить таким пациентам ЛПНП на 15–20% без изменения КФК [27–30]. В нашем клиническом центре также имеется опыт успешного снижения ЛПНП (от 60 до 85%) на фоне комбинированной терапии

с ингибиторами PCSK9 (в т. ч. в составе со статином в максимально переносимой дозе и эзетимибом) у пациентов с острыми и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т. ч. у пациентов с непереносимостью монотерапии статинами [18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированная липидснижающая терапия, включающая питавастатин в максимально переносимой дозе (2 мг) и ингибитор абсорбции холестерина эзетимиб (10 мг), может быть назначена для достижения целевых значений ЛПНП у пациентов с дислипидемией и установленным высоким кардиоваскулярным риском при развитии мышечных побочных эффектов на монотерапии статином высокой интенсивности.



Поступила / Received 22.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 22.02.2024

Принята в печать / Accepted 29.02.2024

Список литературы / References

- Tomida J, Sato T, Yoshida T, Senda S, Nakatsuma A, Iihara N. Statin, Ezetimibe, or Fibrate Initiation and Subsequent Use for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases among Japanese Patients Aged ≥55 Years: A Nationwide Cohort Study. *Biol Pharm Bull*. 2023;46(11):1548–1557. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00336>.
- Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1129–1150. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2016;37(11):908–916. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>.
- Laufs U, Isermann B. Statin intolerance: myths and facts. *Eur Heart J*. 2020;41(35):3343–3345. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa582>.
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127(1):96–103. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101>.
- Zaleski AL, Taylor BA, Pescatello LS, Dornelas EA, White CM, Thompson PD. Influence of Baseline Psychological Health on Muscle Pain During Atorvastatin Treatment. *J Cardiovasc Nurs*. 2017;32(6):544–550. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000382>.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):403–414. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5686-z>.
- Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, Bruckert E. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(9):871–875. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.04.012>.
- Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016;32(7):S35–S65. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.003>.
- Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E et al. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(10):1290–1301. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.752>.
- Иськова ИА, Кляритская ИЛ, Цапак ТА, Кривой ВВ, Максимова ЕВ. Статин-индуцированная миопатия. *Крымский терапевтический журнал*. 2021;3(3):64–70. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/statin-indutsirovannaya-miopatiya/viewer>.
- Iskova IA, Klyaritskaya IL, Tsapyak TA, Krivoy VV, Maksimova EV. Statin-induced myopathy. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2021;3(3):64–70. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/statin-indutsirovannaya-miopatiya/viewer>.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–1022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz007>.
- Xiang Q, Chen SQ, Ma LY, Hu K, Zhang Z, Mu GY et al. Association between SLCO1B1 T521C polymorphism and risk of statin-induced myopathy: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2018;18(6):721–729. <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0054-0>.
- Santos PC, Soares RA, Nascimento RM, Machado-Coelho GL, Mill JG, Krieger JE, Pereira AC. SLCO1B1 rs4149056 polymorphism associated with statin-induced myopathy is differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population: Amerindians as a high risk ethnic group. *BMC Med Genet*. 2011;12:136. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-136>.
- Pedro-Botet J, Millán Núñez-Cortés J, Chillarón JJ, Flores-Le Roux JA, Rius J. Severity of statin-induced adverse effects on muscle and associated conditions: data from the DAMA study. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(12):1583–1587. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1238068>.
- Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(2):179–186. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6723-4>.
- Nikolic D, Banach M, Chianetta R, Luzzu LM, Pantea Stoian A, Diaconu CC et al. An overview of statin-induced myopathy and perspectives for the future. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(5):601–615. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1747431>.
- Барбараш ОЛ, Федорова НВ, Седых ДЮ, Груздева ОВ, Хрячкова ОН, Кашталап ВВ, Филимонова АА. Применение ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе лечения пациентов с острым коронарным синдромом и тяжелыми нарушениями липидного обмена. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):75–82. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4010>.
- Barbarash OL, Fedorova NV, Sedykh DYU, Gruzdeva OV, Khryachkova ON, Kashtalap VV, Filimonova AA. PCSK9 inhibitors for in-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome and severe lipid metabolism disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4010>.
- Седых ДЮ, Кашталап ВВ, Хрячкова ОН, Петрова ТС, Барбараш ОЛ. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):36–41. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5030>.
- Sedykh DYU, Kashtalap VV, Khryachkova ON, Petrova TS, Barbarash OL. Intensification of lipid-lowering therapy in very high-risk patients: potential of combination with PCSK9 inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5030>.
- Ray KK, Reekamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgozoğlu LS et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022;43(8):830–833. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>.
- Bosco G, Di Giacomo Barbagallo F, Spampinato S, Lanzafame L, Di Pino A, Piro S et al. Management of Statin Intolerant Patients in the Era of Novel Lipid Lowering Therapies: A Critical Approach in Clinical Practice. *J Clin Med*. 2023;12(6):2444. <https://doi.org/10.3390/jcm12062444>.

22. Кухарчук ВВ, Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Арабидзе ГГ, Бубнова МГ, Балахонova ТВ и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемия*. 2020;38(1):7–42. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa.pdf>. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Balakhonova TV et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis: Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;38(1):7–42. Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa.pdf>.
23. Morales C, Plana N, Arnau A, Matas L, Mauri M, Vila À et al. Causes of failure to achieve the low density lipoprotein cholesterol therapeutic target in patients with high and very high vascular risk controlled in Lipid and Vascular Risk Units. EROMOT study. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2017.07.003>.
24. Russell C, Sheth S, Jacoby D. A Clinical Guide to Combination Lipid-Lowering Therapy. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(4):19. <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0721-2>.
25. Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Reasons Why Combination Therapy Should Be the New Standard of Care to Achieve the LDL-Cholesterol Targets: Lipid-lowering combination therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(8):66. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01326-w>.
26. Toth PP, Farnier M, Tomassini JE, Foody JM, Tereshakovec AM. Statin combination therapy and cardiovascular risk reduction. *Future Cardiol*. 2016;12(3):289–315. <https://doi.org/10.2217/fca-2015-0011>.
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
28. Jain P. Traditional and novel non-statin lipid-lowering drugs. *Indian Heart J*. 2024;76(1):38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.11.003>.
29. Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context*. 2018;7:212534. <https://doi.org/10.7573/dic.212534>.
30. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018;137(15):1571–1582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Л. Барбараш

Написание текста – Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап

Сбор и обработка материала – Д.Ю. Седых

Обзор литературы – Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап

Анализ материала – Д.Ю. Седых, В.В. Кашталап

Редактирование – О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Л. Барбараш

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga L. Barbarash

Text development – Darya Yu. Sedykh, Vasily V. Kashtalap

Collection and processing of material – Darya Yu. Sedykh

Literature review – Darya Yu. Sedykh, Vasily V. Kashtalap

Material analysis – Darya Yu. Sedykh, Vasily V. Kashtalap

Editing – Olga L. Barbarash, Vasily V. Kashtalap

Approval of the final version of the article – Olga L. Barbarash

Информация об авторах:

Седых Дарья Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; md-sedih@mail.ru

Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; v_kash@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; olb61@mail.ru

Information about authors:

Darya Yu. Sedykh, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Circulatory Pathology, Department of Clinical Cardiology, Cardiologist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; md-sedih@mail.ru

Vasily V. Kashtalap, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; v_kash@mail.ru

Olga L. Barbarash, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; olb61@mail.ru

Связь между биомаркерами фиброза и эхокардиографическими параметрами у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

А.И. Кочетков¹, И.Ю. Орлова^{1,2}, О.Д. Остроумова^{1,3,✉}, ostroumova.olga@mail.ru, М.В. Лопухина², А.В. Стародубова^{4,5}, Т.Н. Короткова⁴, И.В. Ворожко⁴, А.В. Ланда¹, А.И. Андрианов¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Фиброз миокарда часто встречается при фибрилляции предсердий (ФП), однако отсутствуют данные о его взаимосвязи со структурно-функциональным поражением сердца при различных формах последней.

Цель. Определить возможную связь между эхокардиографическими параметрами и уровнем в крови маркеров фиброза сердца (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, P1CP; N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, P3NP; галектин-3; трансформирующий фактор роста бета-1, TGF-β1) у пациентов с различными формами ФП.

Материалы и методы. Включены 50 пациентов с пароксизмальной формой ФП (медиана возраста 73 [65,8; 76] года) и 34 больных с персистирующей / постоянной формами ФП (медиана возраста 77,5 [67,5; 81,3] года). Всем участникам выполнена трансторакальная рутинная и спекл-трекинг эхокардиография (ЭхоКГ) и определены сывороточные уровни P1CP, P3NP, галектина-3 и TGF-β1.

Результаты. В группе персистирующей / постоянной ФП уровень P3NP коррелирует с E/e' сред. ($p = 0,048$, $R^2 = 0,117$), уровень P1CP – со стрейном левого предсердия (ЛП) ($p = 0,01$, $R^2 = 0,189$). Уровень галектина-3 ассоциировался в общей когорте пациентов с ФП и у больных с персистирующей / постоянной ФП с E/e' сред. ($p = 0,005$, $R^2 = 0,095$ и $p = 0,027$, $R^2 = 0,144$ соответственно), а у пациентов с пароксизмальной ФП – с глобальным продольным стрейном левого желудочка (ГПС ЛЖ) ($p = 0,044$, $R^2 = 0,084$). Уровень TGF-β1 коррелировал с E/e' сред. ($p = 0,013$, $R^2 = 0,074$) в общей когорте пациентов с ФП и ГПС ЛЖ ($p = 0,027$, $R^2 = 0,099$) в группе пароксизмальной ФП.

Выводы. Сывороточные уровни P1CP, P3NP, галектина-3 и TGF-β1 коррелируют со значениями E/e' сред., ГПС ЛЖ и стрейна ЛП. Комплексный подход, включающий стандартную ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ, определение уровня биомаркеров фиброза в крови, может помочь точнее оценить степень фиброза сердца неинвазивным способом при различных формах ФП.

Ключевые слова: эхокардиографическое исследование, спекл-трекинг эхокардиография, фиброз миокарда, стрейн, С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, галектин-3, трансформирующий фактор роста бета-1

Для цитирования: Кочетков АИ, Орлова ИЮ, Остроумова ОД, Лопухина МВ, Стародубова АВ, Короткова ТН, Ворожко ИВ, Ланда АВ, Андрианов АИ. Связь между биомаркерами фиброза и эхокардиографическими параметрами у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Медицинский совет.* 2024;18(6):170–179. <https://doi.org/10.21518/ms2024-167>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Connection between cardiac fibrosis biomarkers and echocardiography parameters in patients with various forms of atrial fibrillation

Aleksey I. Kochetkov¹, Irina Yu. Orlova^{1,2}, Olga D. Ostroumova^{1,3,✉}, ostroumova.olga@mail.ru, Mariya V. Lopukhina², Antonina V. Starodubova^{4,5}, Tatiana N. Korotkova⁴, Ilya V. Vorozhko⁴, Anatoly V. Landa¹, Aleksandr I. Andrianov¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Mukhin Municipal Clinical Hospital; 17, Federativny Ave., Moscow, 111399, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Myocardial fibrosis is often found in atrial fibrillation (AF), but there are no data on its relationship with structural and functional heart damage in various forms of the latter.

Aim. To determine the possible relationship between echocardiographic parameters and blood levels of cardiac fibrosis markers (C-terminal propeptide of procollagen type 1, PICP; N-terminal propeptide of procollagen type 1, P3NP; galectin 3; transforming growth factor beta 1, TGF- β 1) in patients with different forms of AF.

Materials and methods. The study included 50 patients with paroxysmal AF (median age 73 [65.8;76] years, 34 (68%) women) and 34 patients with persistent/permanent forms of AF (median age 77.5 [67.5;81.3] years, 21 (62%) women). Transthoracic echocardiography was performed in all patients using the speckle tracking technique and serum levels of PICP, P3NP, galectin 3 and TGF- β 1 were determined.

Results. Serum P3NP correlate with E/e' media ($p=0.048$, $R^2 = 0.117$) in patients with persistent/permanent forms of AF. PICP level correlated with the average strain of the left atrium (LA) in patients with persistent/permanent forms of AF ($p = 0.01$, $R^2 = 0.189$). The blood level of galectin 3 correlated with E/e' media in the general cohort of patients with AF and in the group of patients with persistent/permanent forms of AF ($p = 0.005$, $R^2 = 0.095$ and $p = 0.027$, $R^2 = 0.144$, respectively), and with global longitudinal strain of the left ventricle (LV) – in the group of patients with paroxysmal AF ($p = 0.044$, $R^2 = 0.084$). The serum TGF- β 1 correlated with E/e' media ($p = 0.013$, $R^2 = 0.074$) in the general cohort of patients with AF and with values of the global longitudinal LV strain ($p = 0.027$, $R^2 = 0.099$) in the group of patients with paroxysmal AF.

Conclusions. Serum levels of PICP, P3NP, galectin-3 and TGF- β 1 correlate with the values of E/e' media, global longitudinal LV strain and average LA strain. An integrated approach, including standard echocardiography, Speckle Tracking echocardiography, and determination of the level of fibrosis biomarkers in the blood can help to more accurately assess the degree of cardiac fibrosis in a noninvasive way in patients with various forms of AF.

Keywords: atrial fibrillation, echocardiography, speckle tracking echocardiography, myocardial fibrosis, strain, procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP), procollagen type III N-terminal peptide (P3NP), galectin-3, transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1)

For citation: Kochetkov AI, Orlova IYu, Ostroumova OD, Lopukhina MV, Starodubova AV, Korotkova TN, Vorozhko IV, Landa AV, Andrianov AI. Connection between cardiac fibrosis biomarkers and echocardiography parameters in patients with various forms of atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):170–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-167>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность фибрилляции предсердий (ФП) как медицинской и социальной проблемы прежде всего обусловлена тем, что данное нарушение ритма сердца, являясь значимой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), острых нарушений мозгового кровообращения и других тромбоэмболических осложнений, ассоциируется с повышением сердечно-сосудистой смертности и смертности от любой причины; кроме того, вышеперечисленные осложнения ФП служат причиной стойкой инвалидизации лиц различного возраста, в том числе трудоспособного [1].

Патофизиологические механизмы развития осложнений и формирования полиморбидности у пациентов с ФП включают как традиционные факторы, такие как гиперактивность симпатической системы, повышение артериального давления (АД), сахарный диабет, дислипидемия и курение, так и нетрадиционные – воспаление, кальцификация сосудистой стенки, повышенная жесткость артерий и др. [1]. Эти факторы приводят к гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), поражению микроциркуляторного русла, кальцификации и фиброзу миокарда, способствующим повышению риска развития ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [1].

Фиброз миокарда, характеризующийся повышенным отложением коллагена 1-го типа, а также активацией сердечных фибробластов и дифференцировкой их

в миофибробласты (их способность синтезировать коллаген в 2 раза больше), является распространенной патоморфологической находкой у пациентов с ФП [2]. Эти изменения приводят к формированию дисфункции миокарда, поскольку избыточное отложение внеклеточного матрикса обуславливает снижение податливости тканей и повышение жесткости миокарда [3]. Фиброз сердца также приводит к расширению его камер, гипертрофии кардиомиоцитов, апоптозу и развитию застойной сердечной недостаточности [1], следовательно, выявление потенциальных диагностических мишеней является важной целью для снижения заболеваемости и смертности пациентов с ФП.

Биопсия миокарда является золотым стандартом для количественной оценки фиброза миокарда, определяемого как избыток коллагеновых волокон в миокарде [4]. При длительно существующей ФП, а также при переходе пароксизмальной формы в персистирующую / постоянную, в миокарде происходит чрезмерное накопление коллагена 1-го типа в результате его ускоренного синтеза и сниженной дегградации [4]. Поскольку биопсия миокарда является инвазивным и малодоступным методом, активно разрабатываются различные методы неинвазивной количественной оценки фиброза миокарда.

Для выявления структурных и функциональных изменений сердца, имеющих место при ФП, высокочувствительным и высокоспецифичным методом является эхокардиография (ЭхоКГ) [1]. Трансторакальная ЭхоКГ в реальной

клинической практике по праву считается доступным и высокоинформативным методом диагностики, однако для выявления ранних субклинических поражений структуры и функции миокарда были разработаны новые методы, такие как, например, двухмерная спекл-трекинг ЭхоКГ (*англ. speckle tracking echocardiography*) [5, 6]. Самый известный параметр, определяемый с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ, – это глобальный продольный стрейн левого желудочка (ЛЖ), он имеет очень большую клиническую и прогностическую значимость для пациентов с ФП и/или ХБП и/или артериальной гипертензией (АГ), подтвержденный к настоящему времени в различных клинических исследованиях [7–10].

В последние годы широко изучается клиническая и прогностическая роль биомаркеров фиброза сердца, в частности, таких как С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (*англ. procollagen type I carboxy-terminal propeptide, P1CP*), N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (*англ. procollagen type III N-terminal peptide, P3NP*), галектин-3 (*англ. galectin-3*), трансформирующий фактор роста бета-1 (*англ. transforming growth factor beta 1, TGF-β1*), матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназы, р53-зависимая лигаза убиквитина E3, фактор роста соединительной ткани (*англ. Connective Tissue Growth Factor, CTGF*), корин (*син. предсердный натрийуретический пептид-превращающий фермент*), секреторные продукты мезенхимных стромальных клеток и ряд маркеров воспаления [11]. Определение их уровней в крови используется для неинвазивной оценки фиброза миокарда [11, 12], при этом в той или иной степени была подтверждена их клиническая значимость при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и в общей популяции [13–18]. Так, например, уровень галектина-3 в сыворотке крови ассоциирован с ремоделированием тканей сердца по данным экспериментальных исследований на лабораторных животных, однако для проверки полученных научных данных необходимы дальнейшие клинические исследования на людях [13]. Кроме того, обнаружено, что некоторые биомаркеры фиброза миокарда, а именно P1CP, P3NP и галектин-3, ассоциированы с выраженностью соответствующих изменений в тканях сердца, выявленных с помощью различных лабораторных и инструментальных методов исследований [14, 15]. По данным недавно завершенных исследований, определение уровня биомаркеров фиброза миокарда в крови, может потенциально иметь значение для выработки дифференциальной тактики ведения пациентов при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, они могут помочь в отборе пациентов для назначения антифибротических препаратов [16–18].

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящего исследования было определение возможной связи между эхокардиографическими параметрами и биомаркерами, ассоциированными с фиброзом сердца, такими как P1CP, P3NP, галектин-3 и TGF-β1, у пациентов с различными формами (пароксизмальной, персистирующей, постоянной) ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №6 от 20.06.2023). Дизайн исследования: ретроспективное, одномоментное, в параллельных группах. Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте ≥18 лет с различными формами ФП неклапанной этиологии, подтвержденной при регистрации 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) и/или суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру, принимающие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), у которых были выполнены рутинная трансторакальная и спекл-трекинг ЭхоКГ. Критерии не включения: возраст <18 лет, беременность, лактация, пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI и/или клиренс креатинина (КК) по формуле Кокрофта-Голта <15 мл/мин, обратимые причины ФП, клинически значимое кровотечение на момент включения, острый коронарный синдром в течение предшествующих 12 мес., состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий, наличие определенных сопутствующих заболеваний и состояний (системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, влияющие на гемостаз, онкологические заболевания, выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью), тяжелые психические расстройства. Все пациенты находились на лечении в отделениях кардиологического профиля ГБУЗ ГКБ имени Е.О. Мухина ДЗМ.

В конечном итоге в исследование были включены 50 пациентов с пароксизмальной формой ФП и 34 пациента с постоянной/персистирующей формами ФП. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов группы 2 была статистически значимо выше, чем у больных группы 1, других статистически значимых различий между группами по клиническим характеристикам не обнаружено (*табл. 1*).

ЭхоКГ проводилась при помощи ультразвукового сканера Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA) и широкополосного секторного датчика S5-1 (1–5 МГц) по стандартной методике [19–22], измерение и трактовка показателей выполнялись в соответствии с рекомендациями ведущих зарубежных профессиональных сообществ [19–22]. Спекл-трекинг ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом сканере Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA) с использованием широкополосного секторного датчика S5-1 (1–5 МГц) в соответствии с консенсусами и рекомендациями ведущих зарубежных профессиональных сообществ специалистов [22–24].

У всех пациентов в сыворотке крови анализировали концентрацию маркеров, ассоциированных с фиброзом миокарда, с использованием коммерчески доступных наборов реактивов – С-концевой пропептид проколлагена 1-го типа (набор производителя Cloud-Clone Corporation, США, минимальная определяемая концентрация менее 25,3 пг/мл), N-концевой пропептид проколлагена 3-го типа (набор производителя Cloud-Clone

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Baseline characteristics of patients included in the study

Параметр	Все пациенты с ФП n = 84	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n = 50	Группа 2 Постоянная / персистирующая формы ФП n = 34	P1 – 2
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	73 [66; 79,8]	73 [65,8; 76]	77,5 [67,5; 81,3]	0,14
Мужчины, абс. (%) / женщины, абс. (%)	29 (34,5%) / 55 (65,5%)	16 (32%) / 34 (68%)	13 (38%) / 21 (62%)	0,64
Длительность ФП, мес., Ме [Q1; Q3]	24 [2; 120]	18,5 [2; 51]	60 [2,5; 120]	0,24
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	28,4 [24,8; 32,5]	28,3 [24,4; 32,5]	28,8 [25,0; 32,4]	0,83
АД при поступлении, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	130,0 [120,0; 135,0]	130,0 [122,0; 136,3]	124,5 [120; 136,25]	0,12
Систолическое Диастолическое	80,0 [70,0; 84,3]	80,0 [70,0; 82,8]	80,0 [70,0; 85,8]	0,83
ЧСС при поступлении, уд./мин., Ме [Q1; Q3]	76,0 [67; 88]	70,0 [62,8; 76,0]	87,5 [79,5; 98,0]	<0,001*
Гемоглобин, г/л, Ме [Q1; Q3]	134 [124; 145,8]	134 [122; 145]	132 [125; 149]	0,63
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	88,7 [79,4; 109,8]	85 [78,3; 107,2]	97 [82,4; 114,7]	0,11
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3]	58,5 [47,4; 68,4]	61,7 [51,3; 69,3]	53,2 [45,4; 67,8]	0,19
Артериальная гипертензия, абс. (%)	80 (95%)	48 (96%)	32 (94,1%)	0,69
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	17 (20%)	10 (20%)	7 (20,6%)	0,95
Инсульт в анамнезе, абс. (%)	11 (13%)	6 (12%)	5 (14,7%)	0,72
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	23 (27%)	10 (20%)	13 (38,2%)	0,07
ХБП, абс. (%)	54 (64%)	28 (56%)	26 (76,5%)	0,06
ХСН, абс. (%)	54 (64%)	28 (56%)	26 (76,5%)	0,06
Ожирение, абс. (%)	34 (40%)	20 (40%)	14 (41,2%)	0,92

Примечания. * различия статистически значимы (p < 0,05); P1 – 2 – различия между 1-й и 2-й группами; АД – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений; Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

Corporation, США, минимальная определяемая концентрация менее 2,14 пг/мл), галектин-3 (набор производителя Ray Biotech Inc., Китай, минимальная определяемая концентрация менее 0,6 нг/мл), трансформирующий фактор роста бета-1 (набор производителя Ray Biotech Inc., Китай, минимальная определяемая концентрация менее 18 пг/мл). Концентрация всех четырех показателей определялась методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови в соответствии с протоколом и рекомендациями, изложенными в инструкциях производителя к наборам. Все образцы сыворотки крови были центрифугированы, аликвотированы с последующей заморозкой при -80 °С с последующим определением концентрации изучаемых биомаркеров с помощью вышеуказанных наборов иммуноферментного анализа (ELISA-Kit) [11]. После взятия крови в пробирку с красной или желтой крышечкой пробирку выдерживали 30 мин при комнатной температуре, а затем центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. После центрифугирования одноразовой пипеткой отбирали не менее 500 мкл сыворотки (без следов гемолиза, т. е. образец должен был быть прозрачно-янтарного цвета; мутные хилезные и гемолизированные образцы не допускались к взятию)

в пробирку типа Эппендорф, штатив помещали в морозильную камеру при температуре -80 °С. Повторное размораживание / замораживание не допускалось.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов ЭхоКГ свидетельствует о том, что у пациентов 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы были статистически значимо меньше ФВ ЛЖ, глобальный продольный стрейн ЛЖ (по абсолютному значению), глобальный циркулярный стрейн ЛЖ (по абсолютному значению), усредненный стрейн левого предсердия (ЛП), E/e' лат., E/e' септ., E/e' сред., а также статистически значимо больше максимальный объем ЛП и индекс объема ЛП (табл. 2).

Уровни оцениваемых нами биомаркеров фиброза сердца в крови статистически значимо не различались между группами пациентов с пароксизмальной и персистирующей / постоянной формами ФП (табл. 3).

В результате проведения линейного регрессионного анализа у пациентов с ФП нами выявлен ряд

Таблица 2. Исходные эхокардиографические параметры пациентов, включенных в исследование (Me [Q1; Q3])
Table 2. Baseline echocardiographic parameters of patients included in the study (Me [Q1; Q3])

Параметр	Все пациенты с ФП n = 85	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n = 51	Группа 2 Постоянная / персистирующая формы ФП n = 34	P1-2
ТМЖП, см	1,29 [1,19; 1,42]	1,30 [1,13; 1,42]	1,27 [1,19; 1,43]	0,99
ТЗС, см	0,96 [0,85; 1,07]	0,94 [0,84; 1,03]	1 [0,88; 1,11]	0,051
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	52,8 [44,0; 61,6]	52,4 [44,2; 59,9]	57,0 [43,3; 64,4]	0,22
КДР, см	4,9 [4,6; 5,2]	4,8 [4,6; 5,2]	4,9 [4,6; 5,3]	0,39
КДО, мл	81,5 [68,6; 96,6]	82,6 [65,5; 94,8]	81,1 [70,9; 101,9]	0,98
ФВ, %	63,8 [58,6; 67,8]	66,0 [61,4; 71,4]	59,7 [48,6; 66,7]	<0,001*
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-18,0 [-20,9; -14,9]	-19,7 [-22,5; -16,8]	-14,0 [-18,2; -9,1]	<0,001*
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-20,7 [-25,3; -15,2]	-22,3 [-26,3; -19,1]	-15,2 [-21,8; -11,0]	<0,001*
Е/е' лат.	9,4 [6,5; 12,5]	10,7 [7,5; 14,3]	7,6 [5,5; 9,8]	0,001*
Е/е' септ.	13,0 [8,9; 17,6]	14,0 [10,3; 17,9]	10,2 [8,5; 15,1]	0,042*
Е/е' сред.	10,7 [7,8; 13,7]	11,3 [9,0; 15,2]	8,5 [6,7; 12,5]	0,007*
Максимальный объем ЛП, мл	67,9 [56,5; 87,6]	60,9 [55,1; 76,0]	81,1 [67,7; 111,1]	<0,001*
Индекс объема ЛП, мл/м ²	38,0 [30,4; 45,9]	34,3 [27,4; 40,6]	41,8 [36,4; 53,1]	<0,001*
Усредненный стрейн ЛП, %	15,0 [6,9; 21,7]	20,9 [15,3; 26,2]	6,0 [5,2; 9,5]	<0,001*

Примечания. * различия статистически значимы (p < 0,05); P1-2 – различия между 1-й и 2-й группами; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие; Me – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

Таблица 3. Биомаркеры фиброза сердца у включенных в исследование пациентов с ФП (Me [Q1; Q3])
Table 3. Cardiac fibrosis biomarkers in patients with AF included in the study (Me [Q1; Q3])

Биомаркер	Все пациенты с ФП n = 85	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n = 51	Группа 2 Постоянная / персистирующая формы ФП n = 34	P1-2
N-терминальный пропептид проколлагена 3-го типа (pro-collagen type III N terminal propeptide, P1NP) нг/мл	24,13 [16,8; 32,48]	23,23 [15,42; 31,50]	25,67 [18,00; 37,79]	0,25
C-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (procollagen type I carboxy-terminal propeptide, P1CP), нг/мл	81,50 [63,20; 114,50]	88,73 [66,63; 119,17]	73,84 [53,91; 107,98]	0,14
Галектин-3, нг/мл	2,03 [1,11; 12,53]	2,03 [1,14; 14,59]	2,19 [1,04; 11,90]	0,60
Трансформирующий фактор роста бета-1 (transforming growth factor beta 1, TGF-β1), нг/мл	1,41 [1,11; 3,33]	1,34 [0,99; 3,47]	1,43 [1,14; 3,18]	0,98

Примечания. Различия между группами статистически не значимы (p > 0,05); Me – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

статистически значимых линейных взаимосвязей между уровнями биомаркеров фиброза миокарда в крови и эхокардиографическими параметрами, отражающими систолическую и диастолическую функцию левых отделов сердца (табл. 4). В общей когорте пациентов с ФП такая взаимосвязь была выявлена между Е/е' сред. с одной стороны и уровнями галектина-3 и TGF-β1 в крови с другой стороны (табл. 4). В подгруппе пациентов с пароксизмальной формой ФП отмечена статистически значимая линейная связь между глобальным продольным стрейном ЛЖ и уровнем галектина-3 в крови. В подгруппе больных с персистирующей / постоянной

формами ФП отношение Е/е' сред. статистически значимо коррелировало с уровнем галектина-3 и с уровнем P3NP в крови, а усредненный стрейн ЛП – с уровнем P1CP в крови (табл. 4).

Мы не обнаружили статистически значимых линейных корреляций между всеми 4 биомаркерами фиброза сердца с другими эхокардиографическими параметрами, в том числе толщиной задней стенки и межжелудочковой перегородки, индексом массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ), ФВ ЛЖ, конечным диастолическим размером и объемом ЛЖ (КДО ЛЖ), максимальным объемом и индексом объема ЛП.

Таблица 4. Регрессионный анализ, эхокардиографические параметры и биомаркеры фиброза
Table 4. Regression analysis, echocardiographic parameters and fibrosis biomarkers

Параметр ЭхоКГ	РЗНР	PICP	Галектин-3	TGF- β 1
Все пациенты (n = 85)				
E/e' сред.	B = 0,113 β = 0,207 p = 0,060	B = 0,002 β = 0,017 p = 0,88	B = 0,292 β = 0,308 p = 0,005* R^2 = 0,095	B = 1,420 β = 0,273 p = 0,013* R^2 = 0,074
Пациенты с пароксизмальной формой ФП (n = 51)				
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	B = 0,041 β = 0,140 p = 0,39	B = 0,012 β = 0,258 p = 0,074	B = 0,136 β = 0,290 p = 0,044* R^2 = 0,084	B = 0,791 β = 0,315 p = 0,027* R^2 = 0,099
Пациенты с персистирующей / постоянной формами ФП (n = 34)				
E/e' сред.	B = 0,124 β = 0,342 p = 0,048* R^2 = 0,117	B = 0,002 β = -0,025 p = 0,39	B = 0,264 β = 0,379 p = 0,027* R^2 = 0,144	B = 1,129 β = 0,280 p = 0,11
Усредненный стрейн ЛП, %	B = -0,065 β = -0,123 p = 0,49	B = 0,054 β = 0,435 p = 0,010* R^2 = 0,189	B = -0,158 β = -0,153 p = 0,39	B = -0,771 β = -0,130 p = 0,47

Примечания. * различия статистически значимы ($p < 0,05$); В – нестандартизованный коэффициент, β – стандартизованный коэффициент; ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ФП – фибрилляция предсердий, PICP – procollagen type I carboxy-terminal propeptide (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа), РЗНР – procollagen type III N-terminal peptide (N-терминальный пропептид проколлагена 3-го типа), TGF- β 1 – transforming growth factor beta 1 (трансформирующий фактор роста бета-1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данной работы было определить, связаны ли 4 биомаркера (PICP, РЗНР, галектин-3, TGF- β 1), которые, как известно, являются индикаторами фиброза органов, в том числе сердца, с эхокардиографическими параметрами, отражающими систолическую и диастолическую функцию левых отделов сердца, их ремоделирование у пациентов с различными формами ФП, и получить новые данные относительно этой популяции пациентов высокого риска развития инсульта и сердечной недостаточности.

РЗНР, продукт метаболизма коллагена 3-го типа, имеет прогностическое значение при сердечной недостаточности, постинфарктном кардиосклерозе, обладает прогностической значимостью для прогнозирования рисков при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с ИБС; определение его уровней в крови также ассоциировано с частотой рецидива ФП после катетерной абляции [11, 25]. Однако имеющиеся литературные данные противоречивы: так, в недавно опубликованном исследовании было выявлено, что сывороточные значения РЗНР не коррелируют с частотой развития сердечной недостаточности и хронической болезни почек (ХБП) [26]. Нами обнаружено, что у пациентов с персистирующей / постоянной формами ФП уровни РЗНР в крови коррелируют с E/e' сред., параметром, отражающим диастолическую функцию ЛЖ (p = 0,048, R^2 = 0,117). Уровни РЗНР не были ассоциированы со значениями глобального стрейна ЛЖ, усредненного стрейна ЛП, ФВ ЛЖ (характеризуют насосную функцию левых отделов сердца).

Доказано, что оценка уровня PICP, продукта метаболизма коллагена 1-го типа, полезна для диагностики и прогнозирования риска развития сердечной недостаточности и его значения коррелируют со значениями глобального продольного стрейна ЛЖ у пациентов с сахарным диабетом [27, 28]. По данным эндомиокардиальной биопсии PICP указывает на наличие коллагена 1-го типа, подтверждая гипотезу о том, что эта молекула может служить биомаркером сердечного фиброза [29]. В исследовании The Heart 'omics' in AGEing (HOMAGE), в котором участвовали пожилые пациенты с повышенным риском развития сердечной недостаточности, уровень PICP в крови, но не уровни РЗНР и галектина-3, были ассоциированы со структурными и функциональными изменениями миокарда [30]. Более того, по данным этого исследования, терапия спиронолактоном привела к снижению уровня PICP в крови и к улучшению диастолической функции ЛЖ, что свидетельствует о потенциальной пользе этого препарата [30]. У пациентов с различными стадиями ХБП более высокие уровни PICP были ассоциированы с увеличением отношения E/e' и давления наполнения ЛЖ, что указывает на потенциальную роль коллагена 1-го типа в формировании повышенной жесткости миокарда у этой категории больных [31, 32]. В нашем исследовании с помощью регрессионного анализа было установлено, что уровни PICP взаимосвязаны с усредненным стрейном ЛП у пациентов с персистирующей / постоянной формами ФП (p = 0,01, R^2 = 0,189).

Результаты последних исследований иллюстрируют роль галектина-3, одного из маркеров воспаления, в развитии альдостерон-индуцированного фиброза сосудистой

стенки, его рассматривают в качестве нового прогностически значимого дополнительного биомаркера у пациентов с сердечной недостаточностью [33]: наряду с растворимым ST2 (член семейства рецепторов интерлейкина-1) он может быть предиктором госпитализации и смерти в этой популяции больных в дополнении к уровню натрийуретического пептида [34]. Поскольку галектин-3 считается профибротическим агентом и в почках, а его повышенные концентрации в плазме крови могут быть обнаружены до развития ХБП, уровни данного биомаркера в крови рассматриваются и как потенциальный прогностический фактор для оценки риска развития и прогрессирования ХБП [35]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA; целью исследования была оценка эффективности применения розувастатина у пациентов, находящихся на гемодиализе, с точки зрения выживаемости и частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) в том числе изучалась возможная связь двух маркеров фиброза (галектина-3 и PICP) с неблагоприятными исходами в данной популяции пациентов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в изучаемой популяции пациентов существует положительная связь между уровнями PICP и галектина-3 в крови со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от всех причин [36]. Однако связь уровня галектина-3 с сердечно-сосудистыми событиями в других популяциях пациентов, в том числе у пациентов с ФП, менее очевидна, поскольку результаты проведенных исследований противоречивы [37, 38]. В нашем исследовании уровни галектина-3 в крови были взаимосвязаны в общей когорте пациентов с ФП и в группе больных с персистирующей / постоянной формами ФП с E/e' сред. ($p = 0,005$, $R^2 = 0,095$ и $p = 0,027$, $R^2 = 0,144$ соответственно), а в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП – с глобальным продольным стрейном ЛЖ ($p = 0,044$, $R^2 = 0,084$).

Сывороточные уровни TGF-1 β , одного из главных про-тивовоспалительных цитокинов, рассматриваются в качестве возможного нового прогностического фактора у пациентов с ИБС [39]: так, например, было установлено, что больные с низким уровнем TGF-1 β (<6 нг/мл) имеют худший показатель выживаемости без сердечно-сосудистых событий и без коронарных вмешательств по сравнению с пациентами с высоким уровнем TGF-1 β (≥ 6 нг/мл) ($p < 0,05$) [39]. В доступной научной литературе имеются данные о прогностической значимости уровня TGF-1 β в крови в плане оценки риска развития ФП. Так, согласно метаанализу [40] (13 клинических исследований, 3 354 пациента) более высокий уровень этого маркера в плазме крови ассоциируется с повышенным риском развития ФП как при рассмотрении его в качестве непрерывной (стандартизованная разность средних 0,67; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29–1,05), так и категориальной переменной (отношение шансов (ОШ) 1,01; 95% ДИ 1,01–1,02). В то же время в доступной

литературе отсутствуют данные о клинической значимости сывороточной концентрации TGF-1 β у пациентов с различными формами ФП. В настоящем исследовании мы выявили статистически значимую связь уровня TGF-1 β в крови с E/e' сред. ($p = 0,013$, $R^2 = 0,074$) в общей когорте пациентов с ФП и с глобальным продольным стрейном ЛЖ ($p = 0,027$, $R^2 = 0,099$) в группе больных с пароксизмальной формой ФП.

Принимая во внимание полученные нами и представленные в этой публикации данные, можно предположить, что комплексный подход к оценке выраженности фиброза сердца, включающий стандартную ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ, определение уровня биомаркеров фиброза в крови, могут помочь более точно оценить его выраженность неинвазивным способом у пациентов с различными формами ФП.

Ограничения этого исследования включают его дизайн: оно не является проспективным и рандомизированным, отсутствует контрольная группа пациентов без ФП, а поскольку исследование является одномоментным, невозможно определить причинно-следственную связь между анализируемыми параметрами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании оценивалась связь между 4 биомаркерами фиброза сердца (PICP, P3NP, галектином-3 и TGF-1 β) и рядом эхокардиографических параметров у пациентов с различными формами ФП и было обнаружено, что сывороточные уровни PICP, P3NP, галектина-3 и TGF-1 β коррелируют со значениями E/e' сред., глобальным продольным стрейном ЛЖ и усредненным стрейном ЛП. Так, в обследованной нами когорте пациентов с ФП была выявлена статистически значимая сильная положительная линейная взаимосвязь между уровнями галектина-3 и TGF-1 β с E/e' сред. Сходная взаимосвязь обнаружена и в подгруппе пациентов с персистирующей / постоянной формами ФП (между уровнем галектина-3 и E/e' сред., а также P3NP с E/e' сред.). В подгруппе пациентов с персистирующей / постоянной формами ФП также установлена статистически значимая прямая линейная взаимосвязь между PICP и усредненным стрейном ЛП, а в подгруппе больных с пароксизмальной формой ФП – между уровнями галектина-3 и TGF-1 β с глобальным продольным стрейном ЛЖ. Следовательно, в результате выполнения данного исследования нами была выделена группа потенциальных неинвазивных индикаторов фиброза миокарда, которые, по всей видимости, оказывают влияние как на систолическую, так и на диастолическую функцию миокарда. Для уточнения причинно-следственных взаимосвязей и уточнения прогностической значимости определения уровня биомаркеров фиброза сердца в крови у пациентов с различными формами ФП необходимо проведение дальнейших крупных клинических наблюдательных исследований.



Поступила / Received 18.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2024
Принята в печать / Accepted 11.04.2024

Список литературы / References

1. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
2. Миклишанская СВ, Мазур НА, Шестакова НВ. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики. *Медицинский совет*. 2017;(12):75–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81>.
Miklishanskaya SV, Mazur NA, Shestakova NV. Mechanisms for the formation myocardial fibrosis in norm and in certain cardiovascular diseases, how to diagnosed it. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(12):75–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81>.
3. Jiang W, Xiong Y, Li X, Yang Y. Cardiac Fibrosis: Cellular Effectors, Molecular Pathways, and Exosomal Roles. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:715258. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715258>.
4. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157–1172. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>.
5. Моллаева ДД, Машина ТВ, Мрикаев ДВ, Бердибеков БШ, Филатов АГ, Голухова ЕЗ. Современные методы ультразвуковой диагностики в оценке структурно-функционального ремоделирования левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Креативная кардиология*. 2021;15(1):48–60. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2021-15-1-48-60>.
Mollaeva DD, Mashina TV, Mrikaev DV, Berdibekov BSh, Filatov AG, Golukhova EZ. Modern ultrasound techniques in the assessment of left atrium structural abnormalities in patients with atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2021;15(1):48–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2021-15-1-48-60>.
6. Пономаренко ИВ, Сукманова ИА, Санаева АК, Трубина ЕВ, Наренкова СО. Возможности speckle-tracking-эхокардиографии в диагностике субклинической дисфункции левого желудочка. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(2):22–29. <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2023-11-2-22-29>.
Ponomarenko IV, Sukmanova IA, Sanaeva AK, Trubina EV, Narenkova SO. The possibilities of speckle-tracking echocardiography in the diagnosis of subclinical left ventricular dysfunction. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2023;11(2):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2023-11-2-22-29>.
7. Хадзегова АБ, Юшук ЕН, Габитова РГ, Синицына ИА, Иванова СВ, Васюк ЮА. Оценка систолической функции левого желудочка с помощью ультразвуковой технологии 2D-стрейн у больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(12):7–11. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-7-11>.
Khadzegova AB, Yushuk EN, Gabitova RG, Sinitsina IA, Ivanova SV, Vasyuk Yu A. Assessment of the left ventricular systolic function with ultrasound 2D-strain technology in arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(12):7–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-7-11>.
8. Chimed S, Stassen J, Galloo X, Meucci MC, Knuuti J, Delgado V et al. Prognostic Relevance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2023;202:30–40. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.06.058>.
9. Yamamoto J, Moroi M, Hayama H, Yamamoto M, Hara H, Hiroi Y. Prognostic Impact of Left Atrial Strain in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure With Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2023;87(8):1085–1094. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-23-0238>.
10. Hassib M, Barssoum K, Kumar A, Agrawal A, Bansal A, Alreshq R et al. Atrial Speckle Tracking Echocardiography for Detecting Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: A Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(10):101883. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101883>.
11. Ureche C, Dodi G, Covic A, Nedelcu AE, Volovăţ SR, Sascau RA et al. Connection between Cardiac Fibrosis Biomarkers and Echocardiography Parameters in Advanced Chronic Kidney Disease Patients. *J Clin Med*. 2023;12(8):3003. <https://doi.org/10.3390/jcm12083003>.
12. Ding Y, Wang Y, Zhang W, Jia Q, Wang X, Li Y et al. Roles of Biomarkers in Myocardial Fibrosis. *Aging Dis*. 2020;11(5):1157–1174. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0604>.
13. Hara A, Niwa M, Kanayama T, Noguchi K, Niwa A, Matsuo M et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules*. 2020;10(9):1277. <https://doi.org/10.3390/biom10091277>.
14. Dupuy AM, Kuster N, Curinier C, Huet F, Plawewski M, Solecki K et al. Exploring collagen remodeling and regulation as prognosis biomarkers in stable heart failure. *Clin Chim Acta*. 2019;490:167–171. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.042>.
15. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: Insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):74–81. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr151>.
16. Ureche C, Nedelcu AE, Sascau RA, Stasescu C, Kanbay M, Covic A. Role of collagen turnover biomarkers in the noninvasive assessment of myocardial fibrosis: An update. *Biomark Med*. 2020;14(13):1265–1275. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0298>.
17. Pellicori P, Ferreira JP, Mariottoni B, Brunner-La Rocca HP, Ahmed FZ, Verdonschot J et al. Effects of spironolactone on serum markers of fibrosis in people at high risk of developing heart failure: Rationale, design and baseline characteristics of a proof-of-concept, randomised, precision-medicine, prevention trial. The Heart OMICS in Aging (HOMAGE) trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1711–1723. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1716>.
18. Zile MR, Huhnd PS, Baicu CF, Claggett BL, Pieske B, Voors AA et al. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002551. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002551>.
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalio J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
20. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301–1310. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev244>.
21. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>.
22. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):355–383. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev354>.
23. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591–600. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev042>.
24. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications: endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):277–313. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.01.015>.
25. Ureche C, Nedelcu AE, Sascau RA, Stasescu C, Kanbay M, Covic A. Role of collagen turnover biomarkers in the noninvasive assessment of myocardial fibrosis: an update. *Biomark Med*. 2020;14(13):1265–1275. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0298>.
26. Lieb W, Song RJ, Xanthakis V, Vasan RS. Association of Circulating Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 and Procollagen Type III Amino-terminal Peptide Levels With Incident Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011426. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011426>.
27. Demir S, Ede H, Kaplan M, Yavuz F, Yucel C, Kurt IH. The novel diagnostic marker in low-LVEF heart failure patients. *Bratisl Lek Listy*. 2018;119(7):421–424. <https://doi.org/10.4149/BLL.2018.076>.
28. Luneva EB, Vasileva AA, Karelkina EV, Boyarinova MA, Mikhaylov EN, Ryzhkov AV et al. Simple Predictors for Cardiac Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Circulating Biomarkers and Pulse Wave Velocity. *J Clin Med*. 2022;11(10):2843. <https://doi.org/10.3390/jcm11102843>.
29. Duprez DA, Gross MD, Kizer JR, Ix JH, Hundley WG, Jacobs DR Jr. Predictive Value of Collagen Biomarkers for Heart Failure With and Without Preserved Ejection Fraction: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(5):e007885. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007885>.
30. Kobayashi M, Girerd N, Ferreira JP, Kevin D, Huttin O, González A et al. The association between markers of type I collagen synthesis and echocardiographic response to spironolactone in patients at risk of heart failure: Findings from the HOMAGE trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(9):1559–1568. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2579>.

31. Eiros R, Romero-González G, Gavira JJ, Beloqui O, Colina I, Landecho MF et al. Does Chronic Kidney Disease Facilitate Malignant Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction of Hypertensive Origin? *J Clin Med*. 2020;9(2):404. <https://doi.org/10.3390/jcm9020404>.
32. Su CT, Liu YW, Lin JW, Chen SI, Yang CS, Chen JH et al. Increased procollagen type I C-terminal peptide levels indicate diastolic dysfunction in end-stage renal disease patients undergoing maintenance dialysis therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(8):895–901. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.04.025>.
33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147–e239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>.
34. Obokata M, Sunaga H, Ishida H, Ito K, Ogawa T, Ando Y et al. Independent and incremental prognostic value of novel cardiac biomarkers in chronic hemodialysis patients. *Am Heart J*. 2016;179:29–41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.018>.
35. Rebholz CM, Selvin E, Liang M, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Aguilar D et al. Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(1):252–259. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.028>.
36. Salib M, Girerd S, Girerd N, März W, Schrnagl H, Massy ZA et al. Serum markers of fibrosis, cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: The AURORA trial. *Clin Res Cardiol*. 2022;111(6):614–626. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01898-9>.
37. Drechsler C, Delgado G, Wanner C, Blouin K, Pilz S, Tomaschitz A et al. Galectin-3, renal function, and clinical outcomes: Results from the LURIC and 4D studies. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2213–2221. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010093>.
38. Tuegel C, Katz R, Alam M, Bhat Z, Bellovich K, de Boer I et al. GDF-15, galectin 3, soluble ST2, and risk of mortality and cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(4):519–528. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.025>.
39. Tashiro H, Shimokawa H, Sadamatu K, Yamamoto K. Prognostic significance of plasma concentrations of transforming growth factor-beta in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2002;13(3):139–143. <https://doi.org/10.1097/00019501-200205000-00001>.
40. Li J, Yang Y, Ng CY, Zhang Z, Liu T, Li G. Association of Plasma Transforming Growth Factor-β1 Levels and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0155275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155275>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Д. Остроумова, И.Ю. Орлова, А.И. Кочетков

Концепция и дизайн исследования – О.Д. Остроумова, И.Ю. Орлова, А.И. Кочетков

Написание текста – И.Ю. Орлова

Сбор и обработка материала – И.Ю. Орлова, Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко, М.В. Лопухина, А.В. Стародубова

Обзор литературы – О.Д. Остроумова, И.Ю. Орлова, А.И. Кочетков, А.В. Стародубова

Анализ материала – О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, А.В. Стародубова

Статистическая обработка – А.В. Ланда, А.И. Андрианов, И.Ю. Орлова

Редактирование – И.Ю. Орлова, А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.И. Кочетков, И.Ю. Орлова, О.Д. Остроумова, М.В. Лопухина, А.В. Стародубова, Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко, А.В. Ланда, А.И. Андрианов

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga D. Ostroumova, Irina Yu. Orlova, Aleksey I. Kochetkov

Study concept and design – Olga D. Ostroumova, Irina Yu. Orlova, Aleksey I. Kochetkov

Text development – Irina Yu. Orlova

Collection and processing of material – Irina Yu. Orlova, Tatiana N. Korotkova, Ilya V. Vorozhko, Mariya V. Lopukhina, Antonina V. Starodubova

Literature review – Olga D. Ostroumova, Irina Yu. Orlova, Aleksey I. Kochetkov, Antonina V. Starodubova

Material analysis – Olga D. Ostroumova, Aleksey I. Kochetkov, Antonina V. Starodubova

Statistical processing – Anatoly V. Landa, Aleksandr I. Andrianov, Irina Yu. Orlova

Editing – Irina Yu. Orlova, Aleksey I. Kochetkov, Olga D. Ostroumova

Approval of the final version of the article – Aleksey I. Kochetkov, Irina Yu. Orlova, Olga D. Ostroumova, Mariya V. Lopukhina, Antonina V. Starodubova, Tatiana N. Korotkova, Ilya V. Vorozhko, Anatoly V. Landa, Aleksandr I. Andrianov

Информация об авторах:

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; ak_info@list.ru

Орлова Ирина Юрьевна, старший лаборант кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-кардиолог первого кардиологического отделения, Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-7745-3628>; irina-orlova88@list.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225e>; ostroumova.olga@mail.ru

Лопухина Мария Вадимовна, к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики, Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-0229-5055>; ofd70@mail.ru

Стародубова Антонина Владимировна, д.м.н., заведующий отделением сердечно-сосудистой патологии, заместитель директора по научной и лечебной работе, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>; lechebnoedelo@yandex.ru

Короткова Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующий лабораторией биохимии, иммунологии и аллергологии, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>; korotkova.gkb64@mail.ru

Ворожко Илья Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории биохимии, иммунологии и аллергологии, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; <https://orcid.org/0000-0003-2529-9152>; bio455@inbox.ru

Ланда Анатолий Владимирович, ординатор первого года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0008-4854-5858>; a_landa@mail.ru

Андрианов Александр Игоревич, ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0005-4463-8844>; <mailto:aleksandr.andrianov.95@mail.ru>

Information about the authors:

Aleksey I. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; ak_info@list.ru

Irina Yu. Orlova, Senior Laboratory Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Cardiologist at the 1st ardiological Department, Mukhin Municipal Clinical Hospital; 17, Federativny Ave., Moscow, 111399, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7745-3628>; irina-orlova88@list.ru

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; ostroumova.olga@mail.ru

Mariya V. Lopukhina, Cand. Sci. (Med.), Head at the Department of Functional Diagnostics, Mukhin Municipal Clinical Hospital; 17, Federativny Ave., Moscow, 111399, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0229-5055>; ofd70@mail.ru

Antonina V. Starodubova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Medical Work, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia; Professor, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>; lechebnoedelo@yandex.ru

Tatiana N. Korotkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>; korotkova.gkb64@mail.ru

Ilya V. Vorozhko, Cand. Sci. (Med.), Senior Research fellow of the Laboratory, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2529-9152>; bio455@inbox.ru

Anatoly V. Landa, Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4854-5858>; a_landa@mail.ru

Aleksandr I. Andrianov, Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-4463-8844>; aleksandr.andrianov.95@mail.ru

Синдром постуральной ортостатической тахикардии

Ф.Х. Оракова, И.К. Тхабисимова, А.Б. Хадзугов[✉], arturahad1976@gmail.com, Р.А. Лигидова, К.З. Кодзокова, Ж.А. Мизиева, Р.М. Альборова, М.Р. Хажкасимов, М.В. Махмаева, А.И. Вадаева

Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173

Резюме

Введение. Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) – гетерогенный клинический синдром, характеризующийся чрезмерным увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в положении стоя при отсутствии ортостатической гипотензии.

Цель. Изучить изменение параметров гемодинамики, вариабельности сердечного ритма (ВСР) во время тилт-теста, а также оценить показатели холтеровского мониторирования у пациентов с и без СПОТ.

Материалы и методы. Из пациентов, обследовавшихся на наличие расстройств вегетативной нервной системы (ВНС), связанных с непереносимостью ортостаза, обмороками в анамнезе, отобрали лиц в возрасте от 18 до 40 лет. По результатам проведения тилт-теста были сформированы 3 группы: 1-я группа – пациенты с эпизодами синкопальных состояний и отрицательным тилт-тестом; 2-я группа – пациенты с паттерном постуральной тахикардии (ППТ); 3-я группа – контрольная. Всем пациентам проведена стандартная электрокардиография, холтеровское мониторирование, 24-часовое мониторирование АД и длительная пассивная ортостатическая проба в соответствии с Вестминстерским протоколом.

Результаты. Во всех группах не выявлено отклонений по результатам ЭКГ, данных суточного мониторирования ЭКГ и АД. Наблюдались синусовая нормосистолия и нормативные значения продолжительности интервалов и зубцов ЭКГ, обследуемые демонстрировали нормальную ВСР и показатели САД и ДАД на протяжении суток.

В первой группе наблюдалось увеличение ЧСС без снижения АД. При оценке ВСР во время тилт-теста во второй группе наблюдалось снижение тонуса парасимпатической системы. Для оценки состояния ВНС в группах анализировались показатели ВСР в течение суток. При изучении динамики R-R-интервалов было зафиксировано увеличение всех показателей ВСР в ночное время.

Выводы. Результаты свидетельствуют о нарушении вегетативной реакции на вертикальное положение у пациентов с ППТ, что коррелирует с ортостатической непереносимостью и свидетельствует о нарушениях регуляции сердечного ритма и дисбалансе между симпатической и парасимпатической активностью.

Ключевые слова: тилт-тест, ортостатическая непереносимость, синдром постуральной тахикардии, ортостатическая проба, вариабельность сердечного ритма, синкопальные состояния

Для цитирования: Ораков ФХ, Тхабисимова ИК, Хадзугов АБ, Лигидова РА, Кодзокова КЗ, Мизиева ЖА, Альборова РМ, Хажкасимов МР, Махмаева МВ, Вадаева АИ. Синдром постуральной ортостатической тахикардии. *Медицинский совет.* 2024;18(6):180–186. <https://doi.org/10.21518/ms2024-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Postural orthostatic tachycardia syndrome

Fatima Kh. Orakova, Irina K. Tkhabisimova, Artur B. Khadzugov[✉], arturahad1976@gmail.com, Ralana A. Ligidova, Karina Z. Kodzokova, Zhaneta A. Mizieva, Renata M. Alborova, Mukhamed R. Khazhkasimov, Makka V. Makhmaeva, Amnat I. Vadaeva
Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia

Abstract

Introduction. Postural orthostatic tachycardia syndrome (SPOT) is a heterogeneous clinical syndrome characterized by an excessive increase in heart rate (HR) in the standing position in the absence of orthostatic hypotension.

Aim. To study the change in hemodynamic parameters, heart rate variability (HRV) during the tilt test, as well as to evaluate the indicators of Holter monitoring in patients with SPOT and patients without.

Materials and methods. From the patients examined for the presence of disorders of the autonomic nervous system (ANS) associated with orthostasis intolerance, fainting in the anamnesis, persons aged 18 to 40 years were selected. According to the results of the tilt test, the following groups were formed: 1 group – patients with episodes of syncopal states and a negative tilt test, 2 group – patients with a pattern of postural tachycardia (PPT), 3 group – control. All patients underwent standard electrocardiography, Holter monitoring, 24-hour blood pressure monitoring and a long-term passive orthostatic test in accordance with the Westminster Protocol.

Results. No deviations were found in all groups based on ECG results, daily ECG monitoring data and blood pressure. Sinus normosystole and normative values of the duration of intervals and ECG waves were observed, the subjects demonstrated normal HRV and SAD and DAD indicators throughout the day.

In the first group, an increase in heart rate was observed without a decrease in blood pressure. When assessing HRV during the tilt test, a decrease in the tone of the parasympathetic system was observed in the second group. HRV indicators were analyzed during the day to assess the state of the ANS in the groups. When studying the dynamics of RR intervals, an increase in all HRV indicators at night was recorded.

Conclusions. The results indicate a violation of the vegetative response to vertical position in patients with PT, which correlates with orthostatic intolerance and indicates violations of heart rate regulation and an imbalance between sympathetic and parasympathetic activity.

Keywords: tilt-test, orthostatic intolerance, postural tachycardia syndrome, orthostatic test, heart rate variability, syncopal conditions

For citation: Orakova FKh, Tkhabisimova IK, Hadzugov AB, Ligidova RA, Kodzokova KS, Mizieva ZhA, Alborova RM, Khazhkasimov MR, Makhmaeva MV, Vadaeva AI. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):180–186. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-153>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) является одним из видов вегетативного расстройства сердечно-сосудистой системы. Он характеризуется ЧСС на 30 и более ударов в минуту при переходе в вертикальное положение (ортостаз) и поддержанием его в течение 10 мин, при этом отсутствуют признаки ортостатической гипотензии, т. е. не происходит резкого падения артериального давления.

Распространенность СПОТ в общей популяции составляет около 0,2%, при этом лица с данным синдромом относятся в основном к возрастной категории от 15 до 25 лет [1, 2]. По данным некоторых авторов, в основе патогенеза данного синдрома лежат разные механизмы: гиповолемия, гиперadrenergическая стимуляция, а также детренированность и сниженная толерантность к физической нагрузке [3–5].

Существует несколько ключевых моментов в диагностике СПОТ. У данного синдрома нет специфического биомаркера, который мог бы однозначно указать на его наличие, поэтому диагноз строится на основе анамнеза и на оценке ЧСС при проведении тилт-теста [6–9]. У большинства здоровых людей при переходе в вертикальное положение ЧСС может временно увеличиться на 10–20 ударов в минуту, но затем быстро возвращается к исходным значениям. Однако у лиц моложе 20 лет диагностически значимым считается увеличение ЧСС на 40 и более ударов в минуту в течение 1 мин после перехода в вертикальное положение.

Таким образом, наличие паттерна постуральной тахикардии (ППТ) при проведении тилт-теста свидетельствует об отсутствии ортостатической гипотензии. Ортостатическая гипотензия характеризуется снижением САД на 20 мм рт. ст. и более, и/или снижением ДАД на 10 мм рт. ст. и более, и/или наличием симптомов гипоперфузии головного мозга в течение 3 мин при вертикальном положении пациента [10–14].

ППТ имеет определенные характеристики, которые свидетельствуют о наличии данного синдрома. При анализе данного синдрома важным аспектом является высокая ЧСС, которая обычно достигает значений не менее 120 ударов в минуту. Основным показателем данного синдрома при переходе в вертикальное положение (ортостаз) является увеличение ЧСС [15, с. 262–281; 16–18]. При этом важным критерием для подтверждения ППТ является отсутствие снижения САД на 20 мм рт. ст. или более во время ортостаза. Это означает, что даже при значительном увеличении ЧСС артериальное давление не снижается на уровень, характерный для ортостатической гипотензии. Для более точной оценки ППТ проводится непрерывное измерение

ЧСС с использованием режима «от сокращения к сокращению». У пациентов с СПОТ в горизонтальном положении ЧСС также демонстрирует более высокие значения по сравнению с показателями у здоровых людей [19, 20]. Таким образом, высокая ЧСС и отсутствие снижения САД на определенное значение являются ключевыми характеристиками ППТ [21–23]. Непрерывное измерение ЧСС дополняет диагностический процесс, позволяя более точно определить наличие данного синдрома у пациента.

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) отражает способность сердца адаптироваться к различным физиологическим и патологическим воздействиям, что является главным показателем того, насколько ВНС адекватно регулирует изменения сердечного ритма. ВСР представляет собой индикатор баланса между симпатической и парасимпатической активностью этой системы, играя роль своеобразного барометра для оценки работы сердца. У здоровых лиц ВСР обычно демонстрирует высокий уровень и симметричное распределение между низкочастотным (LF) и высокочастотным (HF) компонентами. Однако у пациентов с СПОТ регистрируются изменения в показателях ВСР, которые свидетельствуют о нарушении регуляции ВНС и повышенной активности симпатического компонента этой системы. Следует подчеркнуть, что в настоящее время точные механизмы, которые лежат в основе изменений ВСР у пациентов с СПОТ, остаются недостаточно изученными.

Цель исследования – изучить изменение параметров гемодинамики, вариабельности сердечного ритма (ВСР) во время тилт-теста, а также оценить показатели 24-часового холтеровского мониторингирования ЭКГ у пациентов с СПОТ и группой пациентов без проявлений данного синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из общей популяции пациентов, которые проходили обследование на наличие расстройств ВНС, связанных с непереносимостью ортостаза или обмороками в анамнезе, были отобраны лица в возрасте от 18 до 40 лет, поскольку этот возрастной диапазон типичен для пациентов с СПОТ. По результатам проведения тилт-теста с точки зрения ортостатических симптомов и ответов ЧСС были сформированы группы, которые позволили оценить специфические проявления СПОТ. Эти группы были следующими: группа 1 включала 16 пациентов, у которых имелись синкопальные состояния в анамнезе, но результаты тилт-теста оказались отрицательными; группа 2 состояла из 13 пациентов, у которых был подтвержден ППТ во время проведения тилт-теста. В качестве контрольной группы была сформирована группа 3, состоящая из 30 здоровых пациентов, которые не имели в анамнезе синкопальных

эпизодов, и результаты тилт-теста также были отрицательными. В *табл. 1* представлена клинико-демографическая характеристика исследуемых групп.

Для оценки параметров гемодинамики и выявления особенностей, характерных для СПОТ, программа обследования всех участников включала следующие методы:

- изучение показателей АД и ЧСС, зарегистрированных в офисных условиях;
- поверхностную стандартную 12-канальную электрокардиографию (ЭКГ);
- суточное мониторирование ЭКГ;
- суточное мониторирование АД;
- трансторакальное эхокардиографическое исследование;
- длительную пассивную ортостатическую пробу (тилт-тест) по Вестминстерскому протоколу.

Все исследования были проведены в условиях стационара.

Методом, использованным для распределения участников исследования на группы, был тилт-тест, выполненный в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [24]. Все исследования были проведены с 9 утра до 13 ч в специально оборудованном кабинете отделения функциональной диагностики, где обеспечивалась тишина и стабильные условия температуры и влажности. Тилт-тест проводился в соответствии с Вестминстерским протоколом. Протокол состоял из трех этапов: 1-й этап – горизонтальная фаза (10 мин пациент находился в положении лежа), 2-й этап – вертикальная фаза продолжительностью максимально до 40 мин (пациент находился в вертикальном положении, угол наклона поворотного стола 60°), 3-й этап – заключительная фаза (10 мин пациент находился в горизонтальном положении). Во время проведения тилт-теста регистрировались показатели гемодинамики в режиме «от сокращения к сокращению»: продолжительность интервала RR и ЧСС, BCP, САД, ДАД и среднее гемодинамическое артериальное давление, определяемые стандартным отклонением этих показателей.

ППТ верифицировали в случае выявления в вертикальной фазе тилт-теста увеличения ЧСС при отсутствии критериев ортостатической гипотензии. Физиологическая реакция была выявлена в случаях, когда люди сохраняли стабильное сознание во время тилт-теста и демонстрировали незначительные изменения АД и ЧСС. В ходе статистического анализа BCP при проведении тилт-теста были рассчитаны следующие показатели: среднее значение, представляющее среднее значение интервалов RR в миллисекундах; SDNN – отражающее

стандартное отклонение всех интервалов NN в миллисекундах; SDANN – показывающее стандартное отклонение средних интервалов NN за каждые 5 мин в миллисекундах; RMSSD – указывает квадратный корень из среднего значения квадратов различий в длительностях последовательных NN-интервалов в миллисекундах; SDSD – представляет стандартное отклонение различий в R-R-интервалах в миллисекундах; pNN50 – указывает отношение NN50 к общему значению количества интервалов NN в процентах.

Кроме того, в рамках исследования был проведен дополнительный анализ для более детального изучения BCP у участников. Это включало в себя оценку спектральных параметров BCP, полученных путем анализа коротких (5-минутных) записей ЭКГ. Подробная характеристика этих параметров выглядит следующим образом:

■ Очень низкочастотная составляющая (VLF) с границами от 0 до 0,04 Гц и продолжительностью 25–66 мс². Эта составляющая отражает изменения в BCP и может быть связана с гормональными реакциями и другими длительными физиологическими процессами.

■ Низкочастотная составляющая (LF) с границами от 0,04 Гц до 0,15 Гц и длительностью 6,6–25 сек в мс². Эта составляющая частично связана с активностью симпатической нервной системы и может отражать влияние этой системы на сердечный ритм.

■ Высокочастотная составляющая (HF) с границами от 0,1 до 0,4 Гц и длительностью 2,5–6,6 мс². Эта составляющая связана с активностью парасимпатической нервной системы и может отражать реакцию на дыхание и вегетативный баланс.

Также были проанализированы результаты холтеровского мониторирования ЭКГ для оценки данных среднесуточных, среднесуточных и средненочных показателей BCP, а также для оценки этих показателей для каждого часа в течение дня. Это позволило более подробно рассмотреть BCP в различные периоды времени, выявив потенциальные изменения в реакции сердца на вегетативные воздействия.

Все это в совокупности позволяет более глубоко исследовать динамику BCP у разных групп пациентов, включая тех, у кого диагностирован СПОТ. Этот подход способствует пониманию более сложных аспектов функционирования сердечно-сосудистой системы и регуляции ВНС.

В процессе анализа данных и статистической обработки использовались как параметрические, так и непараметрические методы, чтобы получить максимально точное представление о характере различий между исследуемыми группами. Эти методы были осуществлены с помощью программного пакета для статистической обработки данных StatSoft Statistica 17.0. Для оценки различий между группами был использован t-критерий Стьюдента. Этот метод позволяет определить, насколько значимы различия между средними значениями двух выборок и в какой степени эти различия могут быть случайными. Для учета статистической значимости был выбран пороговый уровень $p < 0,05$ (различия считались статистически значимыми, если вероятность случайности таких различий составляла менее 5%).

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп ($M \pm s.d.$)

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of the studied groups ($M \pm s.d.$)

Показатели	1-я группа, n = 16	2-я группа, n = 13
Возраст, лет	24,2 ± 4,7	22,5 ± 4,2
Офисный уровень САД, мм рт. ст.	117 ± 7,6	113 ± 6,6
Офисный уровень ДАД, мм рт. ст.	71,7 ± 7,5	65,2 ± 7,3
ЧСС, уд/мин	66,3 ± 8,5	65,2 ± 7,2

РЕЗУЛЬТАТЫ

Электрокардиографические данные (ЭКГ): у всех испытуемых в каждой группе наблюдалась синусовая нормосистолия и нормативные значения продолжительности интервалов и зубцов ЭКГ. Не было выявлено достоверных различий между обследованными лицами по ЧСС, длительности зубца Р, комплексу QRS, интервалам PQ и QT, а также скорректированному интервалу QT ($p > 0,05$).

Данные суточного мониторирования ЭКГ: пациенты каждой группы демонстрировали нормальную ВСР в течение дня, при этом абсолютные значения ЧСС находились в пределах стандартного диапазона в разные периоды времени суток. Пациенты с тилт-индуцированным ППТ (2-я группа) характеризовались достоверно большей максимальной ЧСС в дневные часы по сравнению с пациентами 1-й группы ($p < 0,05$).

Данные суточного мониторирования АД: во всех трех группах преимущественно показатели САД, ДАД соответствовали нормотензии в пределах физиологической вариабельности АД на протяжении суток. Циркадный профиль АД соответствовал норме у большинства обследованных. Между группами не выявлено значительных различий в показателях среднесуточных, среднедневных, среденочных величин САД, ДАД ($p > 0,05$ для всех показателей).

Показатели тилт-теста: в ходе проведения пробы в каждой группе испытуемые продемонстрировали определенное увеличение ЧСС в ответ на пассивный ортостаз. Изменение этого показателя в вертикальной фазе теста по сравнению с исходными значениями составило: в 1-й группе – 34%, во 2-й группе – 66%, в 3-й группе контроля – 27%. У молодых субъектов избыточная тахикардия, предшествующая гипотензии или брадикардии, может быть частью вазовагального ответа и приводить к полноценному обмороку. Известно, что избыточное увеличение ЧСС в ответ на длительный ортостаз отражает ППТ. ППТ определен как увеличение ЧСС до значений > 120 в 1 мин или на > 30 уд/мин относительно исходных значений у взрослых (или на > 40 уд/мин у лиц моложе 19 лет) в течение 10 мин после перехода в вертикальное положение при проведении тилт-теста.

В табл. 2 представлены результаты сравнительной характеристики ЧСС и АД в ходе тилт-теста у участников исследования.

По данным проведенного исследования при измерении гемодинамических параметров в режиме «от сокращения к сокращению» средние групповые показатели САД, ДАД и среднего гемодинамического АД участников в каждой группе незначительно повысились в ответ на ортостаз. Среди пациентов с СПОТ (группа 2) наблюдалось максимальное увеличение ЧСС в соответствии с определением. Выраженная реакция в виде повышения ЧСС у этих лиц может отражать кардиохронотропный механизм вазоконстрикторной недостаточности. Более того, чрезмерный прирост ЧСС, наблюдаемый у лиц 2-й группы во время тилт-теста, может указывать на избыточность кардиохронотропной функции, которая направлена на компенсацию относительно слабых возможностей сосудосуживающего звена рефлекторной дуги.

По сравнению с исходными значениями в положении лежа среднегрупповые показатели САД, ДАД, среднего гемодинамического АД возросли, а пульсового АД – снизились.

На заключительном этапе тилт-теста наблюдалось восстановление показателей гемодинамики.

Различия в группах наблюдались при анализе изменений ВСР по результатам тилт-теста. На начальном этапе тилт-теста парасимпатический тонус снизился у всех пациентов.

На 1-м этапе в группе пациентов с ППТ наблюдалось значительное снижение тонуса парасимпатической системы, соответственно, показатели LF достоверно повышались в этой группе. Однако на третьем этапе теста показатели LF снизились в группе пациентов с ППТ, тогда как в 1-й группе пациентов этого снижения не наблюдалось. Соотношение LF/HF значительно увеличилось в обеих группах, причем увеличение было более выраженным во 2-й группе (табл. 3).

Для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы в группах анализировались показатели ВСР в течение суток по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. При изучении циркадной динамики R-R-интервалов было зафиксировано увеличение всех показателей ВСР в ночное время ($p < 0,001$) во 2-й группе. Отмечался прирост значений переменных, отражающих активность парасимпатического компонента вегетативной нервной системы, таких как HF и LF во всех группах, при этом степень повышения показателей ВСР в ночное время достоверно не различалась между группами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные по результатам исследования, позволяют охарактеризовать некоторые ключевые аспекты СПОТ. Синдром представляет собой сложную форму вегетативного расстройства сердечно-сосудистой системы, выражающуюся в ортостатической непереносимости

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика ЧСС и АД в ходе тилт-теста у участников исследования ($M \pm s.d.$)

● **Table 2.** Comparative characteristics of heart rate and blood pressure during the tilt test in the study participants ($M \pm s.d.$)

Показатели	1-я группа, n = 16	2-я группа, n = 13	3-я группа, n = 30
1-й этап			
ЧСС, в 1 мин	69,1 $\pm$ 8,5	61,2 $\pm$ 7,72	73,7 $\pm$ 10,2
САД, мм рт. ст.	107 $\pm$ 6,7	105,3 $\pm$ 9,8	109,1 $\pm$ 6,5
ДАД, мм рт. ст.	66,1 $\pm$ 7,7	68,8 $\pm$ 9,31	69,1 $\pm$ 6,8
2-й этап			
ЧСС, в 1 мин	90,7 $\pm$ 10,5	116 $\pm$ 9,1*	91,2 $\pm$ 9,5
САД, мм рт. ст.	110 $\pm$ 7,1	118 $\pm$ 9,3	115 $\pm$ 10,2
ДАД, мм рт. ст.	69,8 $\pm$ 7,5	77,4 $\pm$ 8,4	74,1 $\pm$ 8,5
3-й этап			
ЧСС, в 1 мин	68,8 $\pm$ 9,6	64,8 $\pm$ 8,5	69,1 $\pm$ 9,2
САД, мм рт. ст.	110 $\pm$ 9,5	100 $\pm$ 8,3	109,1 $\pm$ 7,3
ДАД, мм рт. ст.	69,6 $\pm$ 8,6	67,7 $\pm$ 8,3	71,1 $\pm$ 9,6

Примечание: различия статистически достоверны (* $p < 0,05$).

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика показателей ВСР в ходе тилт-теста у участников исследования ($M \pm s.d.$)

● **Table 3.** Comparative characteristics of HRV indicators during the tilt-test in the study participants ($M \pm s.d.$)

Этапы тилт-теста	1-й этап		2-й этап		3-й этап	
Показатели	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
HF, мс ²	395 ± 77	402 ± 73	186 ± 66	163 ± 58	299 ± 65	256 ± 74
LF, мс ²	434 ± 62	465 ± 67*	388 ± 70	363 ± 75	432 ± 66	379 ± 70*
LF/HF, ед.	15,5 ± 5,6	15,4 ± 7,8	28,5 ± 12,3	34,5 ± 15,1*	16,5 ± 7,7	21,7 ± 12,6

Примечание: различия статистически достоверны (* $p < 0,05$).

и необычной хронотропной реакции на ортостаз [2, 25]. Выраженная реакция в виде повышения ЧСС у этих лиц может отражать кардиохронотропный механизм вазоконстрикторной недостаточности. Прирост ЧСС, наблюдаемый у лиц во время тилт-теста, может также указывать на избыточность кардиохронотропной функции, которая направлена на компенсацию относительно слабых возможностей суживающего звена рефлекторной дуги. По существующим экспертным оценкам, избыточность реактивной тахикардии служит частью вазовагального ответа и предшествует у ряда предрасположенных к спонтанным симптомным ортостатическим реакциям лиц развитию рефлекторной кардиоингибиции или вазодепрессии в кабинетных условиях [4, 26]. ППТ может отражать компенсаторный механизм, направленный на поддержание относительно слабых возможностей вазоконстрикторного звена рефлекторной дуги.

У пациентов каждой группы данные рутинной поверхностной ЭКГ отражали нормальные количественные значения интервалов и зубцов, отсутствие нарушений ритма, проводимости, очаговых изменений, нарушений реполяризации. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ обследованные лица каждой группы обладали физиологическими значениями ЧСС на протяжении суток. Пациенты 2-й группы с тилт-индуцированным ППТ характеризовались большей максимальной ЧСС в дневные часы по сравнению с испытуемыми 1-й группы. Полученные данные, по-видимому, могут отражать избыточность вагусных реакций в повседневной жизнедеятельности у испытуемых с возникновением в ходе тилт-теста пресинкопального состояния и спонтанной гипердренергии у лиц с тилт-индуцированным ППТ.

Чрезмерная тахикардия, предшествующая гипотензии или брадикардии, может быть частью вазовагального ответа у молодых пациентов, у которых в конечном итоге развивается синкопе. Известно, что избыточность увеличения частоты пульса в ответ на длительный ортостаз отражает ППТ. В некоторых случаях в ходе тилт-теста этот паттерн трансформируется в картину рефлекторного синкопального состояния. По данным проведенных исследований, значительный прирост ЧСС на начальном этапе вертикальной фазы тилт-теста представляется характерным также для пациентов, которые в последующем испытывают рефлекторную кардиоингибицию или вазодепрессию [3, 11, 19].

По результатам проведенных исследований параметры ВСР коррелируют с вегетативной дисфункцией у пациентов,

страдающих СПОТ. Также авторы отмечали у этих пациентов снижение HF-компонента, который связан с активностью парасимпатической нервной системы и регуляцией частоты сердечных сокращений в покое и в условиях низкой физической нагрузки. Эти изменения могут свидетельствовать о дисбалансе между активностью симпатической и парасимпатической ветвей нервной системы [24, 26, 27]. По результатам, полученным в ходе нашего исследования, отмечалось снижение парасимпатического тонуса, более выраженное в группе с СПОТ. Полученные данные свидетельствуют о нарушении вегетативной реакции на вертикальное положение при СПОТ. Это снижение парасимпатической активности коррелирует с ортостатической непереносимостью и отражает нарушения в регуляции сердечного ритма, подчеркивая дисбаланс между симпатической и парасимпатической активностью, выражающийся в повышенной активности симпатического компонента этой системы.

ВЫВОДЫ

Синдром постуральной ортостатической тахикардии представляет собой определенный вариант сердечно-сосудистого расстройства, который требует индивидуального и всестороннего подхода как в диагностике, так и в лечении. Важно отметить, что пациенты с данным синдромом могут страдать и вазовагальными обмороками, в пользу которых указывает быстрое развитие эпизода утраты сознания, гипотензия, кратковременность и спонтанное восстановление сознания, нормализация показателей гемодинамики.

Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с синдромом постуральной тахикардии является важным инструментом для выявления специфических особенностей и патологических механизмов, связанных с данной патологией. Механизмы, лежащие в основе развития постуральной тахикардии во время проведения тилт-теста, представляют сложное взаимодействие различных физиологических процессов. Возможные факторы включают нарушение регуляции симпатического тонуса, изменение объема крови, адаптацию сосудистого тонуса и реакцию барорецепторов. Этот многоаспектный подход демонстрирует, насколько сложен механизм возникновения постуральной тахикардии.

Таким образом, проведенное исследование раскрывает сложные механизмы, связанные с постуральной тахикардией, и подчеркивает важность диагностики и понимания этого синдрома. Анализ вегетативных реакций и изменений вариабельности сердечного ритма позволяет более глубоко понять этиологию и патогенез данного состояния, что, в свою очередь, может способствовать более эффективному подходу при выборе лечения.



Поступила / Received 11.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.03.2024
Принята в печать / Accepted 02.04.2024

Список литературы / References

1. Жиенбаева БС, Мажинова ТБ. Пароксизмальные состояния у взрослых. *Вестник КазНМУ*. 2021;(3):269–271. <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2021.91.15.051>.
Zhienbayeva BS, Mahirova TB. Paroxysmal states in adults. *Vestnik KazNМУ*. 2021;(3):269–271. (In Russ.) <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2021.91.15.051>.
2. Freeman R, Wieling W, Axelrod F, Benditt D, Benarroch E, Biaggioni I. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69–72. <https://doi.org/10.1007/s10286-011-0119-5>.
3. Garland EM, Celedonio JE, Raj SR. Postural tachycardia syndrome: beyond orthostatic intolerance. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(9):60. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0583-8>.
4. Martone A, Parrini I, Ciciarello F, Galluzzo V, Cacciatore S, Massaro C et al. Recent advances and future directions in syncope management: A comprehensive narrative review. *J Clin Med*. 2024;13(3):727. <https://doi.org/10.3390/jcm.13030727>.
5. Vernino S, Bourne K, Stiles L, Grubb BP, Fedorowski A, Stewart JM et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): state of the science and clinical care from a 2019. National Institutes of Health expert consensus meeting – part 1. *Auton Neurosci*. 2021;235:102828. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102828>.
6. Головина ГА, Сысуенкова ЕВ, Глухова ВЛ, Дупляков ДВ. Динамика вариабельности ритма сердца в ходе тилт-теста у пациентов с вазовагальными синкопами. *Функциональная диагностика*. 2009;(1):8–13. <https://studylib.ru/doc/3744845>.
Golovina GA, Syusenkova EV, Glukhova VL, Duplyakov DV. Dynamics of the cardiac rhythm variability in the course of the tilt-testing in vasovagal syncope patients. *Funktsionalnaya Diagnostika*. 2009;(1):8–13. (In Russ.) <https://studylib.ru/doc/3744845>.
7. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминущий НМ, Голухова ЕЗ, Бабокин ВЕ, Березницкая ВВ и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4600. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
Lebedev DS, Mikhailov EN, Nemynushchy NM, Golukhova EZ, Babokin VE, Berezniatskaya VV et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.
8. Гвоздева ЮР, Кантимирова ЕА, Дмитренко ДВ. Проблемы диагностики синдрома постуральной ортостатической тахикардии. Клинические примеры. *Доктор. Ру*. 2023;22(2):26–31. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-2-26-31>.
Gvozdeva Yu.R, Kantimirova EA, Dmitrenko DV. Problems with the diagnostics of postural orthostatic tachycardia syndrome. Case studies. *Doktor.Ru*. 2023;22(2):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-2-26-31>.
9. Kardangusheva A, Tkhabisimova I, Budnik A, Shogenova I, Sizhazheva SKh. Estimation of the cardiovascular morbidity in the population of the Kabardino-Balkarian Republic according to the number of visits to health care offices. *Cardiometry*. 2020;(17):121–126. Available at: <https://cardiometry.net/issues/no17-november-2020/cardiovascular-morbidity>.
10. Левзнер АВ, Зюзина НЕ, Хеймец ГИ, Рогоза АН. Дифференциальная диагностика вазовагального обморока, ортостатической гипотонии и барорефлекторной недостаточности у больной с синкопальными состояниями. *Кардиология*. 2018;58(5):91–96. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.5.10126>.
Pevzner AV, Zyuzina NE, Khymets GI, Rogozha AN. Differential Diagnostics of Vasovagal Fainting, Orthostatic hypotension and baroreflex failure in a patient with syncope. *Kardiologiya*. 2018;58(5):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.5.10126>.
11. Петрова НН, Семенова НВ. Транзиторные потери сознания как междисциплинарная проблема диагностики. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2023;57(3):30–40. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-812>.
Petrova NN, Semenova NV. Transitional loss of consciousness as an interdisciplinary problem of diagnosis. *VM. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2023;57(3):30–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-812>.
12. Brignole M, Moya A, Lange F, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. The Task Force for the diagnosis and management of syncope of the (ESC). Developed with the special contribution of the (EHRA). *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883–1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>.
13. Shen W, Sheldon R, Benditt D, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136(5):60–122. <https://doi.org/10.1161/CIR.499>.
14. Solbiati M, Casazza G, Dipaola F, Rusconi A, Cernuschi G, Barbic F et al. Syncope recurrence and mortality: a systematic review. *Europace*. 2015;17(2):300–308. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euu327>.
15. Рогоза АН, Левзнер АВ, Трипотень МИ. Длительная пассивная ортопобла при нейрокардиогенном синкопе. В: *Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: материалы IV научно-практической конференции*. М.: Меддас; 2002. 361 с.
16. Arnold A, Ng J, Raj S. Postural tachycardia syndrome – a diagnosis, physiology, and prognosis. *Auton Neurosci*. 2018;215:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.02.005>.
17. Diehl R. Continuous progression of orthostatic tachycardia as a further feature of the postural tachycardia syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(9):975–979. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2005.00215.x>.
18. Taub PR, Zadourian A, Lo HC, Ormiston CK, Golshan S, Hsu JC. Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):861–871. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.029>.
19. Школенко ТМ, Школьников МА. Показания к проведению тилт-теста у детей с нарушением функции синусового узла и с синкопальными состояниями. *Вестник аритмологии*. 2011;65(65):39–44. Режим доступа: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/529>.
Shkolenko TM, Shkolnikova MA. Indications to tilt test in pediatric patients with sinus node dysfunction and syncope. *Journal of Arrhythmology*. 2011;65(65):39–44. (In Russ.) Available at: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/529>.
20. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J, Elliott PM, Fanciulli A et al. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(7):130–194. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-130-194>.
Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(7):130–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-130-194>.
21. Abdelrazek M, Low Ph, Rocca W, Singer W. Epidemiology of postural tachycardia syndrome. *Neurology*. 2019;92(15). https://doi.org/10.1212/WNL.92.15_supplement.S18.005.
22. Johansson M, Stahberg M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep*. 2021;3(4):573–580. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.01.009>.
23. Schondorf R, Low P. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology*. 1993;43(1):132. https://doi.org/10.1212/wnl.43.1part_1.132.
24. Трицветова ЕЛ. Синдром постуральной ортостатической тахикардии, как проявление постковидного синдрома. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(2):200–208. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-11>.
Trisvetova EL. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a manifestation of Post-COVID-19 syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):200–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-11>.
25. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(8):382–482. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000628>.
26. Schmidt L, Karabin B, Malone A. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): Assess, Diagnose, and Evaluate for POTS Treatment (ADEPT). *Integr Med Int*. 2017;4(3–4):142–153.
27. Sheldon S, Blair P, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):41–63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.029>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ф.Х. Оракова, И.К. Тхабисимова, А.Б. Хадзугов

Написание текста – Ф.Х. Оракова, И.К. Тхабисимова, А.Б. Хадзугов

Сбор и обработка материала – Ф.Х. Оракова, Р.А. Лигидова, К.З. Кодзюкова, А.И. Вадаева, Р.М. Альборова

Анализ материала – Ф.Х. Оракова, Ж.А. Мизиева, М.В. Махмаева, М.Р. Хажкасимов

Редактирование – Ф.Х. Оракова, И.К. Тхабисимова, А.Б. Хадзугов

Contribution of authors:

Concept of the article – Fatima Kh. Orakova, Irina K. Tkhabisimova, Artur B. Khadzugov

Text development – Fatima Kh. Orakova, Irina K. Tkhabisimova, Artur B. Khadzugov

Collection and processing of material – Fatima Kh. Orakova, Ralana A. Ligidova, Karina Z. Kodzokova, Amnat I. Vadaeva, Renata M. Alborova

Material analysis – Fatima Kh. Orakova, Zhaneta A. Mizieva, Makka V. Makhmaeva, Mukhamed R. Khazhkasimov

Editing – Fatima Kh. Orakova, Irina K. Tkhabisimova, Artur B. Khadzugov

Информация об авторах:

Оракова Фатима Хажбикеровна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации Медицинской академии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0000-4231-6968>; aila01@mail.ru

Тхабисимова Ирина Корнеевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации Медицинской академии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0000-0003-4065-989X>; tkhabisim@mail.ru

Хадзугов Артур Барасбиевич, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации Медицинской академии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0000-0002-7530-7483>; arturahad1976@gmail.com

Лигидова Ралана Аслановна, студент Медицинской академии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0009-0903-2600>; ligidova1504@mail.ru

Кодзюкова Карина Зауровна, студент Медицинской академии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0007-9892-9609>; k.karina07@icloud.com

Мизиева Жанета Адилгериевна, студент Медицинской академии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0004-9588-9793>; miziyeva01@bk.ru

Альборова Рената Магометовна, студент Медицинской академии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0007-3057-3992>; r.anaeva@mail.ru

Хажкасимов Мухамед Ризуанович, студент Медицинской академии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0002-6262-7549>; muhamed040101@yandex.ru

Махмаева Макка Висхановна, студент Медицинской академии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0009-1903-4204>; makka_makhmaeva@mail.ru

Вадаева Амнат Исламовна, студент Медицинской академии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0007-7751-3559>; aminavadaeva06@gmail.com

Information about the authors:

Fatima Kh. Orakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Training and Medical Rehabilitation of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-4231-6968>; aila01@mail.ru

Irina K. Tkhabisimova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of General Medical Training and Medical Rehabilitation of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4065-989X>; tkhabisim@mail.ru

Artur B. Khadzugov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Training and Medical Rehabilitation of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7530-7483>; arturahad1976@gmail.com

Ralana A. Ligidova, Student of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-0903-2600>; ligidova1504@mail.ru

Karina Z. Kodzokova, Student of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9892-9609>; k.karina07@icloud.com

Zhaneta A. Mizieva, Student of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-9588-9793>; miziyeva01@bk.ru

Renata M. Alborova, Student of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-3057-3992>; r.anaeva@mail.ru

Mukhamed R. Khazhkasimov, Student of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-6262-7549>; muhamed040101@yandex.ru

Makka V. Makhmaeva, Student of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-1903-4204>; makka_makhmaeva@mail.ru

Amnat I. Vadaeva, Student of the Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-7751-3559>; aminavadaeva06@gmail.com

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении хронической сердечной недостаточности: новые доказательные данные

В.Н. Ларина¹, <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>, larinav@mail.ru

М.В. Леонова^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российская академия естественных наук; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 29/16

³ Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50

Резюме

Рациональная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается актуальной проблемой из-за неблагоприятного прогноза. Ряд крупных исследований подтвердил благоприятный эффект на снижение частоты госпитализаций и смертности современной болезнь-модифицирующей терапии, включающей и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2, или глифлозины), рассматриваемые в качестве терапии первой линии, независимо от значения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и сахарного диабета у пациентов с ХСН. В обзоре представлены изученные механизмы действия иНГЛТ-2 при ХСН, включая метаболические, гемодинамические и другие плейотропные эффекты, благодаря которым препараты предупреждают развитие и прогрессирование ХСН с разной ФВ ЛЖ. Применение иНГЛТ-2 у пациентов при ХСН с низкой ФВ достоверно снижает риск комбинированного исхода на 25%, а при ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ – на 21–23%. Обсуждаются возможности влияния иНГЛТ-2 на клинические симптомы и качество жизни пациентов с ХСН, изменение уровня N-концевого натрийуретического пептида В-типа как цели для обоснования рационального клинического применения. Представлена концепция квадротерапии в зависимости от клинической ситуации, основой которой является быстрое и одновременное начало комбинации основных жизненно важных групп препаратов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / сакубитрил + валсартан, иНГЛТ-2, β-блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов), направленной на улучшение клинического состояния и прогноза. Таким образом, современный эффективный подход к ведению пациентов с ХСН и разной ФВЛЖ обязательно включает в себя препараты группы иНГЛТ-2, имеющие достаточную доказательную базу для применения у этой категории пациентов.

Ключевые слова: фармакотерапия, фракция выброса левого желудочка, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, квадротерапия, прогноз

Для цитирования: Ларина ВН, Леонова МВ. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении хронической сердечной недостаточности: новые доказательные данные. *Медицинский совет*. 2024;18(6):187–196. <https://doi.org/10.21518/ms2024-129>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the treatment of chronic heart failure: new evidence

Vera N. Larina¹, <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>, larinav@mail.ru

Marina V. Leonova^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>, anti23@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² The Russian Academy of Natural Sciences; 29/16, Sivtsev Vrazhek, Moscow, 119002, Russia

³ Moscow Regional Branch of Clinical Pharmacology Association, Interregional Non-Profit Organisation; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia

Abstract

Rational pharmacotherapy for chronic heart failure (HF) remains a relevant issue due to the unfavorable prognosis. Several major studies have confirmed the beneficial effect on reducing hospitalization rates and mortality of modern disease-modifying therapy, including sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors or gliflozins), considered first-line therapy regardless of the left ventricular ejection fraction (LVEF) and diabetes mellitus in HF patients. The review presents the studied mechanisms of action of this group of drugs in HF, including metabolic, hemodynamic, and other pleiotropic effects, through which SGLT-2 inhibitors prevent the development and progression of HF with different LVEF. The possibilities of the influence of SGLT-2 inhibitors on clinical symptoms and quality of life of HF patients are discussed, as well as the change in the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a target for rational clinical use justification. The concept of quadruple therapy, depending on the clinical situation, is presented, the basis of which is the rapid and simultaneous initiation of a combina-

tion of major life-saving drug groups (angiotensin-converting enzyme inhibitors / sacubitril + valsartan, SGLT-2 inhibitors, beta-blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists), aimed at improving the clinical condition and prognosis. Thus, a modern, effective approach to managing patients with HF and different LVEF necessarily includes the use of SGLT-2 inhibitors, which have sufficient evidence for their use in this category of patients.

Keywords: pharmacotherapy, left ventricular ejection fraction, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, quadruple therapy, prognosis

For citation: Larina VN, Leonova MV. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the treatment of chronic heart failure: new evidence. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):187–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-129>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) сохраняет высокую актуальность и, несмотря на существенные достижения в фармакотерапии, частота госпитализаций и смертности остается высокой во всем мире и в России [1, 2].

Распространенность ХСН неуклонно нарастает, особенно среди лиц в возрасте старше 64 лет и с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) [3]. Ожидается, что к 2030 г. встречаемость данной патологии достигнет 1–3% среди взрослого населения индустриальных стран [1].

В течение 30 лет фармакологическая терапия ХСН продолжает совершенствоваться. Несмотря на появление новых классов лекарственных препаратов, возможности фармакотерапии далеки от желаемых. Важно отметить возможный потенциал благоприятного влияния на прогноз пациентов с ХСН современной болезнь-модифицирующей терапии, в том числе включающей и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2, или глифлозины), рекомендованные в качестве терапии первой линии, независимо от значения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Результаты промежуточного анализа Российского эпидемиологического исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН (проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с ХСН в Российской Федерации), в которое включены данные 6255 пациентов, свидетельствуют, что доля пациентов с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) составила 42,4% пациентов, а доля пациентов с СНсФВ – 31,9% [4]. В большинстве случаев (57,4%) пациенты были отнесены ко II функциональному классу (ФК) ХСН, а артериальная гипертензия (75,8%), ишемическая болезнь сердца (48,5%), фибрилляция предсердий (39,5%) были ведущими причинами ХСН. Хроническая болезнь почек и сахарный диабет также оказались значимыми патологиями в структуре мультиморбидности (43,2 и 26,7% соответственно). Анализ фармакотерапии ХСН показал, что среди отдельных групп болезнь-модифицирующих лекарственных препаратов доля иНГЛТ-2 составила 16,9% и частота квадротерапии достигла 11,8%.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГЛТ-2 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Новый класс препаратов для лечения сахарного диабета – иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин) стал доступен с 2010-х гг. и получил

дополнительное значение по влиянию на риск сердечно-сосудистых осложнений.

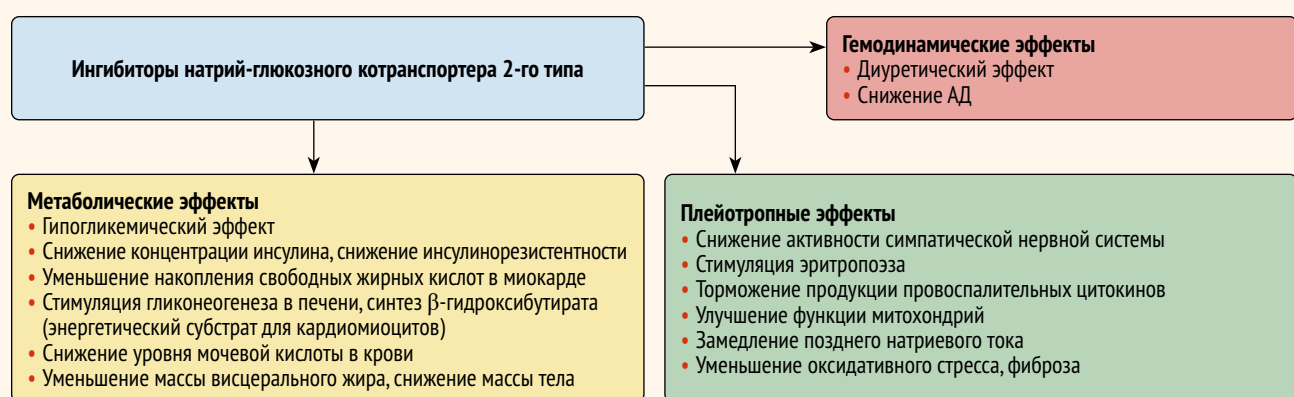
Белки транспортера НГЛТ-2 экспрессируются в основном в проксимальных извитых канальцах почек и отвечают за реабсорбцию примерно 90% отфильтрованной глюкозы вместе с натрием. Поэтому механизм действия иНГЛТ-2 связан с уменьшением реабсорбции глюкозы в почках путем ингибирования НГЛТ-2 в просветной эпителиальной мембране проксимальных извитых канальцев, что приводит к снижению порога глюкозурии от обычного значения гликемии 180 мг/дл до 40 мг/дл, не вызывая гипогликемии, и реабсорбцию натрия. За счет увеличения доставки натрия к дистальным почечным канальцам, усиливается канальцево- клубочковое обратное сопряжение и уменьшается внутриклубочковое давление. Таким образом, иНГЛТ-2 способствуют осмотическому диурезу и уменьшению перегрузки объемом, артериального давления, преднагрузки и постнагрузки, оказывая положительное воздействие на процесс ремоделирования в сердце и почках [5–7].

Помимо основного механизма действия, связанного с влиянием на активность транспортера, выделяют также метаболические, гемодинамические и другие плеiotропные эффекты, благодаря которым иНГЛТ-2 предупреждают развитие и прогрессирование ХСН, улучшают течение заболевания, способствуют обратному ремоделированию сердца за счет уменьшения апоптоза, некроза и аутофагии, улучшения доставки кислорода к миокарду, уменьшают симпатическую стимуляцию, модулируют уровни лептина и адипонектина, сохраняют функцию почек, уменьшают воспаление и окислительный стресс [8, 9] (рисунк).

Эффекты влияния иНГЛТ-2 на стимуляцию эритропоэза и снижение уровня мочевой кислоты, которые реализуются за счет действия потенциалзависимого транспортера органических ионов, преимущественно фруктозы и глюкозы, а также уратов, GLUT-9 (Facilitated Glucose Transporter Member 9, кодируемый SLC2A9 геном – solute carrier family 2 member 9), экспрессируемого в проксимальных канальцах и собирательных трубках почек, можно рассматривать в качестве чувствительных маркеров эффективной работы этой группы препаратов [11–13].

Полагают, что улучшение прогноза пациентов с ХСН на фоне приема иНГЛТ-2 связано с повышением уровня гематокрита и гемоглобина, что отражает уменьшение объема циркулирующей крови. Возможны и другие механизмы: уменьшение эпикардальной жировой ткани и изменение передачи сигналов адипокинов, что может играть

- **Рисунок.** Эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (адаптировано из [10])
- **Figure.** Effects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors (adapted from [10])



роль в уменьшении воспаления и окислительного стресса; влияние на ионный гомеостаз кардиомиоцитов через прямые или косвенные механизмы воздействия на ионные каналы; влияние на жесткость миофиламентов, ремоделирование / фиброз внеклеточного матрикса в сердце, улучшая диастолическую функцию [14].

Диуретический эффект ИНГЛТ-2 связан со стимуляцией натрийуреза и осмотического диуреза, что важно особенно при сопутствующей перегрузке объемом и рассматривается в качестве одного из ведущих механизмов, способствующих снижению летальности и количества госпитализаций при ХСН. Благодаря уменьшению реабсорбции натрия на фоне приема ИНГЛТ-2 усиливается эффект петлевых диуретиков, что является обоснованием добавления ИНГЛТ-2 пациентам с задержкой жидкости и неэффективностью диуретиков [15]. В частности, дапаглифлозин является первым препаратом ИНГЛТ-2, одобренным при ХБП и снижении рСКФ > 25 мл/мин/1,73 м² независимо от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА О ВЛИЯНИИ ТЕРАПИИ ИНГЛТ-2 НА ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С СННФВ

В ряде клинических исследований ИНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин) у пациентов с СД 2-го типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) было обнаружено значимое снижение сердечно-сосудистой смертности, общей смертности, а также количества госпитализаций в связи с ХСН [16–18]. Так, первые данные о влиянии ИНГЛТ-2 по конечной точке, связанной с ХСН у пациентов с СД 2-го типа, были опубликованы в 2015 г. в исследовании EMPEROR-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) [18]. В РКИ EMPEROR-REG OUTCOME (n = 7020, длительность лечения 3,1 года) в группе применения эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо было выявлено значимое снижение относительного риска сердечно-сосудистой смертности на 38% (ОР = 0,62; p < 0,0001) и общей смертности на 32% (ОР = 0,68; p < 0,0001), а также риска госпитализации по поводу ХСН – на 35% (ОР = 0,65; p = 0,0017), что было неожиданно. Это послужило основанием для включения эмпаглифлозина

в Европейские и Российские клинические рекомендации по ХСН 2016 г. для предупреждения развития СН или продления жизни у пациентов с СД 2-го типа (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности В) [19, 20].

Дальнейшие исследования, изучающие эффекты других ИНГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такие как DECLARE (дапаглифлозин, n = 17160) [21], CANVAS (канаглифлозин, n = 10142) [16], VERTIS-CV (эртуглифлозин, n = 8246) [22], так же продемонстрировали положительное влияние на сердечно-сосудистые и почечные исходы.

Полученные данные стали обоснованием к проведению специальных РКИ у пациентов с ХСН с низкой или сохраненной ФВЛЖ независимо от наличия или отсутствия СД (EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF, EMPEROR-PRESERVED, DELIVER и SOLOIST-WH). Результаты этих исследований привели к смене парадигмы, включив ИНГЛТ-2 в состав основной фармакотерапии пациентов с ХСН независимо от ФВЛЖ [23].

В Европейских и Российских клинических рекомендациях по ХСН (2020–2021 гг.) дапаглифлозин и эмпаглифлозин были рекомендованы к назначению всем пациентам с СННФВ, которые получают терапию нейрогормональными блокаторами, независимо от наличия или отсутствия сопутствующего СД, для снижения риска госпитализации в связи с ХСН и сердечно-сосудистой смертности (класс I, уровень доказанности В) [24, 25].

Недавний метаанализ M. Vaduganathan et al. в 2022 г., объединивший все 5 крупнейших плацебоконтролируемых РКИ по изучению эффективности ИНГЛТ-2 у 21 947 пациентов с ХСН (EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF, EMPEROR-PRESERVED, DELIVER и SOLOIST-WH), показал значимое снижение относительного риска комбинированного исхода (сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН) на 23% (ОР 0,77; p < 0,0001) по всему спектру ФВЛЖ, в том числе снижение сердечно-сосудистой смерти на 13% (ОР 0,87; p = 0,0022), общей смертности на 8% (ОР 0,92; p = 0,025) и первой госпитализации по поводу ХСН на 28% (ОР 0,72; p < 0,0001) (табл. 1). Полученные результаты подтверждают эффективность этих препаратов при ХСН в широком диапазоне значений ФВЛЖ [26].

- **Таблица 1.** Эффекты ИНГЛТ-2 на исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [26]
 ● **Table 1.** Effects of SGLT2 inhibitors on outcomes in patients with chronic heart failure [26]

Фенотип ХСН	ФВЛЖ	Относительный риск (95% ДИ)		
		Комбинированный исход	Сердечно-сосудистая смертность	Госпитализации в связи с ХСН
СНнФВ	≤40%	0,75 (0,68–0,83)**	0,86 (0,76–0,98)*	0,69 (0,62–0,78)**
СНпФВ и СНсФВ	>40%	0,80 (0,73–0,87)**	0,88 (0,77–1,00)	0,74 (0,67–0,83)**

Примечание. СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой ФВ; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной ФВ; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной ФВ;
 * – статистическая значимость $p < 0,05$; ** – статистическая значимость $p < 0,001$.

Важным фактом, дополняющим результаты РКИ, стали результаты большого общенационального исследования пожилых пациентов (≥65 лет) участников программы Medicare в США с ХСН и СД 2-го типа ($n = 59\,605$), в котором было обнаружено снижение риска основных исходов ХСН при использовании ИНГЛТ-2 по сравнению с ингибитором ДПП4 ситаглиптином [27]. Так, стандартизованный риск первичного комбинированного исхода (общая смертность, госпитализация по поводу ХСН или срочное обращение, требующее внутривенного введения диуретиков) был снижен на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,67–0,77), риск общей смертности – на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,63–0,78), риск госпитализации по поводу ХСН – на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,58–0,70) и риск для срочного обращения, требующего внутривенного введения диуретиков, – на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86). Преимущества ИНГЛТ-2 оказались одинаковыми для отдельных препаратов класса ИНГЛТ-2 (канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин), а также для разных показателей фракции выброса – СНнФВ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,51–0,79) и СНсФВ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,66–0,78).

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГЛТ-2 ПРИ СНнФВ

Исследование DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) было первым исследованием, в котором оценивалась эффективность ИНГЛТ-2 дапаглифлозина у пациентов с ХСН и сниженной ФВ с наличием или отсутствием СД. В исследовании приняли участие 4744 пациента со стабильной ХСН II–IV ФК по NYHA с ФВ < 40%, за которыми наблюдали в течение 18 мес. [17]. Назначался дапаглифлозин в дозе 10 мг в сут. однократно или плацебо дополнительно к стандартной терапии ХСН. Первичным исходом была комбинация ухудшения ХСН (незапланированные госпитализации по поводу ХСН, неотложные посещения по поводу ХСН для получения внутривенной терапии по поводу ХСН) или сердечно-сосудистой смертности. Было обнаружено, что дапаглифлозин значительно снижает частоту комбинированного исхода по сравнению с плацебо (16,3 против 21,2% соответственно в группах) и снижает риск на 26% (ОР 0,74; $p < 0,001$). Кроме того, в группе дапаглифлозина был снижен риск сердечно-сосудистой и общей смертности (ОР 0,82 и ОР 0,83 соответственно). Анализ в подгруппах с наличием или отсутствием СД показал, что компоненты комбинированного исхода значительно снижались при терапии дапаглифлозином независимо от исходного статуса СД [17].

Результаты следующего РКИ EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart

Failure and a Reduced Ejection Fraction) показали снижение риска госпитализации в связи с ХСН и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с СНнФВ на фоне приема эмпаглифлозина, что явилось основой для регистрации нового показания к применению эмпаглифлозина у пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA и низкой ФВЛЖ [28]. В исследовании приняли участие 3730 пациентов в возрасте с ФВЛЖ < 40%; они получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг в сут. однократно или плацебо, дополнительно к стандартной терапии ХСН. На протяжении периода наблюдения 16 мес. в группе приема эмпаглифлозина частота наступления комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по поводу ХСН) составила 19,4%, в группе плацебо – 24,7%, что соответствовало снижению риска на 25% (ОР 0,75; $p < 0,001$). Частота госпитализаций по поводу ХСН в группе эмпаглифлозина также была гораздо меньше – 13,2 против 18,3% в группе плацебо (ОР 0,70; $p < 0,001$). Положительный эффект эмпаглифлозина на выживаемость пациентов с ХСН был отмечен у пациентов, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета [28].

Дальнейший объединенный анализ обоих РКИ подтвердил значительное снижение сердечно-сосудистой смертности на 14% (ОР 0,86; $p = 0,027$) и общей смертности на 13% (ОР 0,87; $p = 0,018$), а также совокупного риска сердечно-сосудистой смертности или первой госпитализации по поводу ХСН на 26% (ОР 0,74; $p < 0,0001$) на фоне применения ИНГЛТ-2 [29].

Последующие РКИ по оценке эффективности ИНГЛТ-2 на исходы у пациентов с ХСН нашли отражение в ряде метаанализов (табл. 2) [30–32]. В метаанализах также установлено значимое влияние ИНГЛТ-2 на снижение смертности и частоты госпитализаций у пациентов с СНнФВ, по сравнению со стандартной терапией, что позволяет рассматривать эту группу ЛС как стандарт лечения пациентов со сниженной ФВ.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГЛТ-2 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И СОХРАНЕННОЙ ФВЛЖ

СНсФВ ЛЖ представляет собой более сложный фенотип ХСН, чем СНнФВ, но также ассоциирована с ухудшением качества жизни и неблагоприятным прогнозом (частые госпитализации и повышенная смертность). Причем распространенность СНсФВ увеличивается, а прогноз – ухудшается [33].

В основе патогенеза ХСН с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ лежат иные механизмы, чем при СНнФВ.

● **Таблица 2.** Отдаленная эффективность иНГЛТ-2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса

● **Table 2.** Long-term efficacy of SGLT2 inhibitor use in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction

Авторы, год	Препараты	Число РКИ, число пациентов	Период наблюдения	Эффект терапии
D. Chamberg-Michilot 2020 г. [30]	Эмпаглифлозин и дапаглифлозин, стандартная терапия	9 РКИ, n = 9 230	6–38 мес.	ОРобщ = 0,88, (95%ДИ 0,79–0,98), ОРспс = 0,73 (95%ДИ 0,66–0,81), ОР обращений в отделение неотложной помощи из-за ХСН = 0,40, (95%ДИ 0,21–0,76), ОР улучшение качества жизни = 1,70 (95%ДИ 1,67–1,73)
A. Aimo 2021 г. [31]	Дапаглифлозин и эмпаглифлозин, сакубитрил / валсартан, стандартная терапия	6 РКИ n = 22 820	>1 года	ОРкомб = 0,92 (95%ДИ 0,81–1,05) по сравнению с сакубитрилом/валсартаном, ОРспс = 0,69 (95%ДИ 0,62–0,77) по сравнению со стандартной терапией
Y. Ahmad 2022 г. [32]	Эмпаглифлозин, дапаглифлозин, сотаглифлозин, стандартная терапия	4 РКИ n = 5 864	20 мес.	ОРобщ = 0,91 (p = 0,071), ОРсс = 0,88, (p = 0,012), ОРспс = 0,70 (p < 0,001)

Примечания. ОР – относительный риск; ОРсс – ОР сердечно-сосудистой смертности; ОРобщ – ОР общей смертности; ОРкомб – ОР комбинации общая смертность и госпитализации по поводу ХСН, ОРспс – ОР госпитализаций по поводу ХСН.

Так, если СНнФВ относят к систолической недостаточности с эксцентрическим ремоделированием, то СНсФВ – к диастолической недостаточности с концентрическим ремоделированием, сопровождающимся нарушением релаксации миокарда и повышенной жесткостью, а для СНпФВ может наблюдаться как систолическая, так и диастолическая дисфункция. Но при этом для СНпФВ и СНсФВ отмечается повышенная смертность и частота госпитализаций [34].

Фармакотерапия ХСН с сохраненной ФВ остается неопределенной, хотя многие классы препаратов, используемых для лечения ХСН со сниженной ФВ, рекомендуются при данном фенотипе.

В первом исследовании EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) изучалась эффективность эмпаглифлозина у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ (фенотипы СНпФВ и СНсФВ) независимо от диабетического статуса пациентов [35]. Включено 5988 пациентов с ФВ > 40% и II–IV ФК по NYHA; наблюдение продолжалось в течение 26,2 мес. Результаты РКИ были аналогичны тем, о которых сообщалось в EMPEROR-Reduced, и эмпаглифлозин показал снижение частоты наступления комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смертность и госпитализаций по поводу ХСН) на 19–13,8% против 17,1% в группе плацебо (ОР 0,79; p < 0,001). Этот эффект был главным образом связан с более низким риском госпитализации по поводу ХСН в группе эмпаглифлозина на 27% (ОР 0,73; p < 0,001) и отмечался вне зависимости от исходного статуса СД 2. Необходимо отметить некоторое ослабление эффекта влияния на основные исходы ХСН по мере увеличения показателей ФВ: при ФВ < 50% снижение риска составило 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,57–0,88), при ФВ 50–60% – на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,64–0,99), при ФВ > 60% – на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,69–1,10), что указывает на возможно большую эффективность в нижней части спектра нормальной ФВЛЖ [35].

Данный факт получил подтверждение в совокупном анализе двух РКИ с эмпаглифлозином при ХСН – EMPEROR-Pooled (EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, n = 9718),

и пациенты были сгруппированы на основе ФВ: <25% (n = 999), 25–34% (n = 2230), 35–44% (n = 1272), 45–54% (n = 2260), 55–64% (n = 2092) и ≥65% (n = 865). Отношения рисков для разных групп ФВ составили: ФВ < 25% – ОР 0,73 (95% ДИ 0,55–0,96); ФВ 25–34% – ОР 0,63 (95% ДИ 0,50–0,78); ФВ 35–44% – ОР 0,72 (95% ДИ 0,52–0,98); ФВ 45–54% – ОР 0,66 (95% ДИ 0,50–0,86); ФВ 55–64% – ОР 0,70 (95% ДИ 0,53–0,92); ФВ ≥ 65% – ОР 1,05 (95% ДИ 0,70–1,58) [36].

В исследовании DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure) изучалась эффективность дапаглифлозина у пациентов с ХСН с умеренно сниженной или сохраненной ФВЛЖ [37]. Было включено 6263 пациента с ХСН и широкой сопутствующей патологией, среди которой преобладали АГ (89%), сахарный диабет (45%), ИБС (51%), ФП (47%) и ожирение (45%); пациенты были рандомизированы в группы дапаглифлозина или плацебо; длительность наблюдения составила в среднем 2,3 года. Первичным результатом был комбинированный исход – ухудшение сердечной недостаточности (незапланированная госпитализация по поводу ХСН или срочное посещение по поводу ХСН) или сердечно-сосудистая смертность. Дапаглифлозин в комплексной терапии мультиморбидных пациентов способствовал снижению частоты наступления комбинированного исхода – 16,4% в группе дапаглифлозина и 19,5% в группе плацебо (ОР 0,82; p < 0,001). Причем эффекты влияния дапаглифлозина на основные исходы ХСН были сопоставимыми при разных значениях ФВ: при ФВ ≤ 49% снижение риска составило 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72–1,04), при ФВ 50–59% – 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,65–0,97), при ФВ ≥ 60% – 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,62–0,98), что предполагает пользу от ингибирования НГЛТ-2 во всем диапазоне ФВ [37].

Исследование SOLOIST-WHF (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure, n = 1222) было первым РКИ по изучению эффективности иНГЛТ-2 сотаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа при обострении ХСН

с сохраненной ФВ [38]. Было показано преимущество иНГЛТ-2 в снижении сердечно-сосудистых событий у пациентов с СНсФВ в виде уменьшения частоты основных исходов ХСН (сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций и неотложных посещений по поводу ХСН) на 33% (ОР 0,67; $p < 0,001$) (табл. 3) [27, 36, 38].

Обобщение результатов исследований с применением иНГЛТ-2 у пациентов с СНсФВ было в метаанализе М. Vanejje et al. в 2023 г., в который было включено 6 РКИ с участием 15769 пациентов с ХСН с ФВ $\geq 50\%$ [39]. Оценивали исходы, связанные с ХСН и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями, и общую смертность в качестве конечных точек. Объединенный анализ показал, что применение иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо связано со значимым улучшением исходов сердечно-сосудистых заболеваний / ХСН и снижением риска на 20% (ОР 0,80, $p < 0,001$). При отдельном анализе преимуществ иНГЛТ-2 оставались значимыми в снижении риска исходов как при СНсФВ (ОР 0,79, $p < 0,00001$), так и при СНпФВ (ОР 0,77, $p = 0,0003$). Метаанализ и ряд крупных РКИ, таких как SCORED, DECLARE-TIMI и VERTIS-CV, позволили установить место иНГЛТ-2 в качестве базовой терапии у пациентов с ХСН с сохраненной или промежуточной ФВ независимо от статуса СД [39–42].

В сетевом метаанализе В. Xiang et al. в 2022 г. проводилось сравнение основных классов препаратов для лечения ХСН (ИАПФ, БРА, β -блокаторов, АРНИ, АМКР) и иНГЛТ-2 по влиянию на исходы у пациентов с симптоматической ХСН и промежуточной / сохраненной ФВ ЛЖ [43]. В анализ было включено 19 РКИ с участием 20 633 пациентов с СНсФВ и СНпФВ (ФВ $> 40\%$). По результатам метаанализа применение 3 классов препаратов ассоциировалось со значимым снижением риска госпитализации по поводу ХСН по сравнению с плацебо: для иНГЛТ-2 снижение риска составило 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60–0,83), для АРНИ – 26% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,95) и для АМКР – 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,69–0,99). В то же время применение иНГЛТ-2 показало наиболее выраженное снижение риска госпитализаций по поводу ХСН – на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60–0,83) среди других классов препаратов, что демонстрирует высокую эффективность иНГЛТ-2 при СНсФВ [43].

Таким образом, класс иНГЛТ-2 возможно рассматривать в качестве болезнь-модифицирующих сердечно-сосудистых лекарственных препаратов при лечении пациентов с СНсФВ независимо от статуса СД.

ВЛИЯНИЕ ИНГЛТ-2 НА СИМПТОМЫ И МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Представляют интерес данные по влиянию иНГЛТ-2 не только на основные исходы ХСН, но и симптомы и качество жизни, изменение ФВ, N-концевого натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), которые предоставляют ценные научные данные для обоснования рационального клинического применения. Проведен систематический обзор и метаанализ 18 исследований ($n = 23\,953$) по изучению влияния иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин) на симптомы ХСН с разным спектром ФВ [44]. Метаанализ 9 РКИ показал, что в группе иНГЛТ-2 наблюдалось статистически значимое снижение специфического биомаркера NT-proBNP на 136,03 пг/мл по сравнению с плацебо ($p = 0,021$), а снижение уровня NT-proBNP на 20% отмечалось чаще у пациентов в группе иНГЛТ-2 (37,1 против 27,1% в группе плацебо; ОР 1,45; $p = 0,072$). В 5 РКИ изучалось влияние иНГЛТ-2 на ФВ и показано улучшение ФВ на 2,79% ($p = 0,036$) по сравнению с плацебо ЛЖ.

Оценка качества жизни у пациентов с ХСН проводилась с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (КССQ) в 8 РКИ. Результатами было замечное улучшение общего показателя качества жизни КССQ-OS при использовании иНГЛТ-2 в диапазоне от 0,94 до 2,52 ($p < 0,0001$) по сравнению с плацебо и увеличение частоты динамики показателя КССQ-OS на ≥ 5 баллов (ОР 1,15, $p < 0,00001$). Динамика клинического суммарного балла КССQ-CS составила 1,7 балла ($p < 0,00001$) в группе иНГЛТ-2 и чаще наблюдалось увеличение показателя КССQ-CS ≥ 5 баллов по сравнению с плацебо (ОР 1,25; $p < 0,00001$). Наиболее существенное повышение баллов общего показателя КССQ-CS наблюдалось при приеме эмпаглифлозина (на 8,0 баллов за 6 мес.) [44].

● **Таблица 3.** РКИ по изучению иНГЛТ-2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

● **Table 3.** RCT of SGLT2 inhibitors in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction

Название РКИ	Число и характеристика больных	Препараты	Относительный риск (95%ДИ)	
			Комбинированный исход	Другие исходы
EMPEROR-Reduced [27]	$n = 5988$; ХСН с ФВ $> 40\%$	Эмпаглифлозин 10 мг против плацебо; 26,2 мес.	0,79 (0,69–0,90)*	ОР _{осп} = 0,73 (0,61–0,88)* ОР _{сс} = 0,91 (0,76–1,09) ОР _{общ} = 1,00 (0,87–1,15)
DELIVER [36]	$n = 6263$; ХСН с ФВ $> 40\%$, сопутствующая патология	Дапаглифлозин 10 мг против плацебо; 2,3 года	0,79 (0,69–0,91)*	ОР _{осп} = 0,77 (0,67–0,89) ОР _{сс} = 0,88 (0,74–1,05) ОР _{общ} = 0,94 (0,83–1,07)
SOLOIST-WHF [38]	$n = 1222$, ухудшение ХСН	Сотаглифлозин 200 мг против плацебо; 9 мес	0,67 (0,52–0,85)*	ОР _{осп} = 0,64 (0,49–0,83)* ОР _{сс} = 0,84 (0,58–1,22) ОР _{общ} = 0,82 (0,59–1,14)

Примечания. Комбинированный исход – сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу ХСН; ОР_{осп} – ОР госпитализаций по поводу ХСН; ОР_{сс} – ОР сердечно-сосудистой смертности, ОР_{общ} – ОР общей смертности; * – наличие статистической значимости.

В метаанализе отмечено увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на фоне применения иНГЛТ-2 на 23,98 м ($p = 0,003$) по сравнению с контрольной группой / плацебо, причем наибольший прирост показан для эмфалфозиона (на 149,7 м за 83 нед.) [44].

МЕСТО ИНГЛТ-2 В ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – 4-КОМПОНЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

В последние годы эксперты отказались от концепции последовательного подхода к назначению фармакотерапии пациентам с СНнФВ, а именно от последовательного начала с последующим титрованием дозировок отдельных препаратов, и вместо этого рекомендуют быстрое и одновременное начало тройной комбинации основных жизненно важных групп препаратов: ИАПФ/БРА, β -блокаторов и АМКР. С появлением новых доказательных данных по АРНИ и иНГЛТ-2 изменилась концепция комбинированной тройной терапии на 4-компонентную терапию (квадротерапию): ИАПФ/АРНИ, β -блокаторы, АМКР и иНГЛТ-2. Данный подход имеет цель свести к минимуму значительную задержку, а, возможно, и даже отсутствие несвоевременного начала приема всех жизненно важных препаратов. С другой стороны, возможно развитие некоторых потенциальных проблем с переносимостью, развитием побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, особенно у мультиморбидных пациентов [24, 45–47].

Представляют большую научную и практическую значимость для обоснования включения нового класса иНГЛТ-2 в фармакотерапию ХСН результаты нескольких метаанализов.

В первом метаанализе M. Vaduganathan et al. 2020 г. эффективность комбинированной болезнью-модифицирующей терапии (АРНИ, β -блокатор, АМКР и иНГЛТ-2) у пациентов с СНнФВ показала выраженное снижение риска комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смертность или первая госпитализация по поводу ХСН) на 62% (ОР 0,38; 95% ДИ 0,30–0,47), а также увеличение от 2,7 (для 80-летнего человека) до 8,3 дополнительных лет (для 55-летнего

человека) жизни без сердечно-сосудистой смерти или первой госпитализации в связи с ХСН и от 1,4 (для 80-летнего человека) до 6,3 дополнительных лет (для 55-летнего человека) жизни по сравнению с традиционной терапией (ИАПФ, БРА, β -блокаторов) [48].

В сетевом метаанализе J. Tromp et al. 2022 г. (75 РКИ, $n = 95444$) проводилось сравнение влияния всех классов препаратов и их комбинаций, применяющихся в лечении ХСН с низкой ФВЛЖ: ИАПФ, БРА, β -блокаторов, АМКР, АРНИ, иНГЛТ-2, дигоксина, гидралазина, изосорбида динитрата, ивабрадина, верицигуата и омекамтита мекарбила [49]. Было показано, что комбинация АРНИ, β -блокатора, АМКР и иНГЛТ-2 в лечении СНнФВ была наиболее эффективной в снижении общей смертности (ОР 0,39; 95% ДИ 0,31–0,49) и комбинированного исхода (сердечно-сосудистой смертности или первой госпитализации по поводу ХСН) (ОР 0,36; 95% ДИ 0,29–0,46), и превосходила по эффективности все другие комбинации препаратов, а дополнительные годы жизни, прибавленные к жизни 70-летнего и 50-летнего человека, применяющего данную комбинацию, достигли 5,0 (2,5–7,5) и 7,9 (4,7–11,2) года соответственно, при сравнении с отсутствием терапии.

В другом сетевом метаанализе B. Xiang et al. 2022 г. при сравнении ряда комбинаций препаратов для лечения СНнФВ также было выявлено наилучшее снижение риска госпитализаций по поводу ХСН для 4-компонентной терапии ИАПФ, β -блокатор, АМКР, иНГЛТ-2 на 80% (ОР 0,19; 95% ДИ 0,09–0,35), а также значимое снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности (ОР 0,32 и ОР 0,42 соответственно) [50].

Эксперты разных международных кардиологических обществ придерживаются единого мнения относительно значимости квадротерапии с включением класса иНГЛТ-2 при СНнФВ и разных позиций в отношении последовательности их назначения (табл. 4) [23, 51, 52].

Эти рекомендации подчеркивают обоснованность квадротерапии и имеют главное сходство в том, что быстрое последовательное добавление нескольких классов препаратов способствует снижению заболеваемости и смертности. Каждый вариант терапии оказывает

● **Таблица 4.** Текущий клинический консенсус и практические клинические рекомендации по назначению квадротерапии при СНнФВ

● **Table 4.** Current clinical consensus and clinical practice guidelines for proscribing quadruple therapy in HFrEF

Общество	Квадротерапия	Рекомендации
Европейское общество кардиологов [23]	Сакубитрил / валсартан или ИАПФ / БРА, ББ, АМКР, иНГЛТ-2	Рекомендовано всем пациентам для снижения риска смерти
Американский колледж кардиологов [51]	Пациентам с недавно диагностированной СНнФВ стадии С следует начинать терапию ИАПФ / БРА / сакубитрила + валсартана в любом порядке Затем следует рассмотреть возможность добавления АМКР, контролируя электролиты иНГЛТ2 также рекомендованы при II–IV ФК NYHA	Каждый препарат следует титровать до максимально переносимой или целевой дозы Начало терапии ББ лучше переносится при отсутствии застойных явлений, ИАПФ / БРА / сакубитрил + валсартан при застойных явлениях
Канадское сердечно-сосудистое общество [52]	Стандартная (4-компонентная) терапия применима у большинства пациентов с СНнФВ Необходимо приложить все усилия для начала терапии и титрации дозы ЛС	Для снижения сердечно-сосудистой смертности и количества госпитализаций по поводу ХСН Возможно предпочтительно одновременное титрование доз различных ЛС («параллельный» подход), а не полное титрование 1 класса ЛС перед назначением дополнительного ЛС («строгий последовательный» подход)

Примечания. ББ – β -блокатор

лечебный эффект вне зависимости от доз препаратов. Кроме того, низкие дозы каждого из основных компонентов квадротерапии обладают аддитивной терапевтической эффективностью, поэтому начало в низких дозах всех 4 классов препаратов квадротерапии должно быть приоритетным (табл. 5). Пациенты с хронической стабильной СНнФВ имеют большое бремя сопутствующих заболеваний, включая СД 2-го типа и хроническую болезнь почек, что обосновывает значимость быстрого включения в терапию АРНИ и иНГЛТ-2 [45].

Для фенотипа ХСН с промежуточной или сохраненной ФВЛЖ также проведены обобщения о роли иНГЛТ-2 в составе комбинированной фармакотерапии. Так, в сетевом метаанализе В. Xiang et al. в 2022 г. (19 РКИ, $n = 20\,633$) у пациентов с ХСН и ФВ $\geq 40\%$ комбинация блокатора РАС, β -блокатора и иНГЛТ-2 показала значительное снижение риска госпитализации по поводу ХСН по сравнению с блокатором РАС (ОР 0,57; 95% ДИ 0,30–0,98), β -блокаторами (ОР 0,60; 95% ДИ 0,48–0,75), блокатором РАС / β -блокатором (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60–0,83) и АРНИ / β -блокатором (ОР 0,79; 95% ДИ 0,64–0,97) [43].

Преимущества включения иНГЛТ-2 в фармакотерапию пациентов с ХСН по всему спектру показателя ФВЛЖ представлены в модельном прогнозном исследовании, в котором при назначении иНГЛТ-2 можно дополнительно предотвратить / отложить ухудшение сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистых смертей у миллионов пациентов с ХСН [53].

Таким образом, стратегия лечебных мероприятий при симптоматической ХСН комплексная и основана на 4-компонентной терапии, в зависимости от клинической ситуации. Сочетание болезнь-модифицирующих классов препаратов (ИАПФ / сакубитрил + валсартан, β -блокатор, АМКР, иНГЛТ-2), составляющих квадротерапию, является в настоящее время наиболее рациональной схемой лечения пациентов с ХСН, направленной на улучшения клинического состояния и прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом высокой актуальности проблемы фармакотерапии пациентов с ХСН, независимо от показателя ФВЛЖ, потребность усовершенствования эффективной стратегии лечения данной когорты пациентов не вызывает сомнений, поскольку заболевание ассоциировано с высокой заболеваемостью и летальностью.

Несмотря на существенные различия в факторах риска, клиническом профиле, сопутствующих заболеваниях и причинах смерти в зависимости от фенотипов ХСН, риск неблагоприятных клинических исходов, таких как сердечно-сосудистая смертность и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью, сходен по всему спектру значений ФВЛЖ. Патогенез ХСН достаточно сложен, поскольку в его процесс вовлекаются разные нейрогуморальные системы, включая чрезмерную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, а также подавляется активность защитных механизмов, таких как система

- **Таблица 5.** Подходы к назначению лекарственных средств в составе квадротерапии при СНнФВ (адаптировано из [45])
- **Table 5.** Approaches to the prescription of drugs used as part of quadruple therapy in HFrEF (adapted from [45])

Стабильное течение СНнФВ			
Препарат	Начало терапии	Через 2 нед.	Через 2–4 нед.
ИАПФ / БРА	☒		
Сакубитрил / валсартан	⊙	✦	✦
иНГЛТ-2	⊙	↗	↗
β -блокатор	↗	✦	✦
АМКР		⊙	✦
Впервые возникшая СНнФВ неишемического генеза			
Сакубитрил / валсартан	⊙	✦	✦
иНГЛТ-2		⊙	↗
β -блокатор	⊙	✦	↗
АМКР		⊙	✦

Примечание. ☒ – отменить, ⊙ – начало терапии; ↗ – продолжить прием; ✦ – титрация.

натрийуретических пептидов, оксида азота, система гуанилатциклазы-цГМФ и др. В центре постоянного изучения находятся и механизмы действия разных классов препаратов при ХСН.

Вместе с тем цели лечения пациентов с ХСН остаются неизменными и включают снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации, в том числе и повторной, а также облегчение выраженности клинических симптомов и улучшение качества жизни. В этом контексте медицинское научное сообщество рекомендует в качестве терапии первой линии у пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ квадротерапию ИАПФ / сакубитрил + валсартан, β -блокатора, АМКР и иНГЛТ-2. Назначение нового класса иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) также показано пациентам с ХСН с умеренно сниженной и сохраненной ФВЛЖ. Раннее назначение лекарственных препаратов, которые изменяют клиническое течение и улучшают прогноз, является обязательным для снижения бремени ХСН. К таким препаратам относятся иНГЛТ-2. иНГЛТ-2 снижают не только количество госпитализаций по поводу СН или эпизоды ухудшения СН, но и смертность, оказывая долгосрочный устойчивый благоприятный эффект у всех категорий пациентов с ХСН.

Описанные гемодинамические, нейромодулирующие, метаболические и плейотропные механизмы иНГЛТ-2 объясняют доказанные во многих крупных РКИ благоприятные эффекты на развитие и прогрессирование ХСН.

Таким образом, современный рациональный и эффективный подход к ведению пациентов с ХСН и разной ФВЛЖ, независимо от наличия сахарного диабета, обязательно включает в себя препараты группы иНГЛТ-2. 

Поступила / Received 19.01.2024
Поступила после рецензирования / Revised 29.02.2024
Принята в печать / Accepted 07.03.2024

Список литературы / References

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272–3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>.
- Шляхто ЕВ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Виллевалде СВ, Галевич АС, Глезер МГ и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5456. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5456>. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG et al. Relationships and Activities. The study is supported by OOO AstraZeneca Pharmaceuticals. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5456. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5456>.
- Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol*. 2011;151:40–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.04.055>.
- Шляхто ЕВ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Виллевалде СВ, Галевич АС, Глезер МГ и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5593>. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer NG et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5593>.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
- Gutmann C, Zelner T, Mayr M. SGLT2 inhibitors in heart failure: insights from plasma proteomics. *Eur Heart J*. 2022;43(48):5003–5005. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac624>.
- Zelner TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:422–434. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.031>.
- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632–644. <https://doi.org/10.1016/j.jacmts.2020.02.004>.
- Dardano A, Miccoli R, Bianchi C, Daniele G, Del Prato S. Invited review. Series: Implications of the recent CVOTs in type 2 diabetes: which patients for GLP-1RA or SGLT-2 inhibitor? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108112. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108112>.
- Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3587. <https://doi.org/10.3390/ijms23073587>.
- Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):74–84. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa064>.
- Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med*. 2008;5(10):e197. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050197>.
- Паневин ТС, Елисеев МС, Бобкова АО, Димитрева АЕ, Урумова ММ. Применение дапаглитфлозина у коморбидного пациента: новые возможности. *Нефрология*. 2023;27(2):109–115. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-2-109-115>. Panevin TS, Eliseev MS, Bobkova AO, Dimitreva AE, Urumova MM. The use of dapagliflozin in a comorbid patient: new perspectives. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2023;27(2):109–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-2-109-115>.
- Pandey AK, Bhatt DL, Pandey A, Marx N, Cosentino F, Pandey A, Verma S. Mechanisms of benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3640–3651. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad389>.
- Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation*. 2020;142(11):1028–1039. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691>.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
- Мареєв ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3–40. Режим доступа: https://endovascular-society.ru/download/guidelines_2/2016_CHF_rus.pdf. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN et al. Clinical recommendations. Chronic Heart Failure (CHF). *Serdchnaya Nedostatochnost*. 2017;18(1):3–40. (In Russ.) Available at: https://endovascular-society.ru/download/guidelines_2/2016_CHF_rus.pdf.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–357. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415602>.
- Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZ, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020;142(23):2205–2215. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255>.
- Marx N, Müller-Wieland D. SGLT2 inhibitors in heart failure and type 2 diabetes: from efficacy in trials towards effectiveness in the real world. *Eur Heart J*. 2023;44(24):2231–2233. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad282>.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН, Бойцов СА, Васюк ЮА и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>. Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, Boytsov SA, Vasyuk YuA et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5).
- Fu EL, Patorno E, Everett BM, Vaduganathan M, Solomon SD, Levin R et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors vs. sitagliptin in heart failure and type 2 diabetes: an observational cohort study. *Eur Heart J*. 2023;44(24):2216–2230. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad273>.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9).
- Chambergo-Michilot D, Tauma-Arrué A, Loli-Guevara S. Effects and safety of SGLT2 inhibitors compared to placebo in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;32:100690. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100690>.
- Aimo A, Pateras K, Stamatiopoulos K, Bayes-Genis A, Lombardi CM, Passino C et al. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(5):1067–1076. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07099-2>.
- Ahmad Y, Madhavan MV, Stone GW, Francis DP, Makkar R, Bhatt DL, Howard JP. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(4):383–390. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab072>.
- Upadhyay B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol*. 2020;43(2):145–155. <https://doi.org/10.1002/clc.23321>.
- Zhou Q, Li P, Zhao H, Xu X, Li S, Zhao J et al. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction: A Distinctive Subtype or a Transitional Stage? *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:678121. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.678121>.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
- Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left

- ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(5):416–426. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798>.
37. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
 38. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>.
 39. Banerjee M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 2023;75(2):122–127. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.03.003>.
 40. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(2):129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>.
 41. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelner TA, Cahn A, Furtado RHM et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528–2536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>.
 42. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>.
 43. Xiang B, Zhang R, Wu X, Zhou X. Optimal Pharmacologic Treatment of Heart Failure With Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2231963. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31963>.
 44. Chen J, Jiang C, Guo M, Zeng Y, Jiang Z, Zhang D et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiac function and health status in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02042-9>.
 45. Sharma A, Verma S, Bhatt DL, Connelly KA, Swiggum E, Vaduganathan M et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF: How Do We Translate These Findings Into Clinical Care? *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7(5):504–517. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2021.10.018>.
 46. Голухова ЕЗ. Эксперты призывают незамедлительно начинать четырехкомпонентную терапию больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Креативная кардиология*. 2020;14(3):201–205. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2020-14-3-201-205>.
 - Golukhova EZ. Experts tout immediate quadruple therapy for HFrEF patients. *Creative Cardiology*. 2020;14(3):201–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2020-14-3-201-205>.
 47. Карпов ЮА, Пушкарёва СЮ, Тхорикова ВН. «Великолепная четверка»: эффективность и влияние каждого из 4 компонентов базовой терапии и своевременности их назначения на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Новости кардиологии*. 2022;1(1):32–40. <https://doi.org/10.24412/2076-4189-2022-12702>.
 - Karpov YuA, Pushkareva SYu, Tkhorikova VN. “The Magnificent Four”: the Effectiveness and Role of Impact and Timely Administration of Each of the Four Components of Basic Therapy on Disease Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure. *Novosti Kardiologii*. 2022;1(1):32–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2076-4189-2022-12702>.
 48. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0).
 49. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(2):73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>.
 50. Xiang B, Yu Z, Zhou X. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Chronic Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:787810. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.787810>.
 51. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>.
 52. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):531–546. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.01.017>.
 53. Talha KM, Butler J, Greene SJ, Aggarwal R, Anker SD, Claggett BL et al. Potential global impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(7):999–1009. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2864>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.В. Леонова**

Концепция и дизайн исследования – **М.В. Леонова**

Написание текста – **В.Н. Ларина**

Обзор литературы – **В.Н. Ларина, М.В. Леонова**

Анализ материала – **М.В. Леонова**

Редактирование – **М.В. Леонова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **М.В. Леонова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Marina V. Leonova**

Study concept and design – **Marina V. Leonova**

Text development – **Vera N. Larina**

Literature review – **Vera N. Larina, Marina V. Leonova**

Material analysis – **Marina V. Leonova**

Editing – **Marina V. Leonova**

Approval of the final version of the article – **Marina V. Leonova**

Информация об авторах:

Ларина Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; larinav@mail.ru
Леонова Марина Васильевна, д.м.н., профессор, член-корр., Российская академия естественных наук; 119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 29/16; клинический фармаколог, Член Московского регионального отделения организации, Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов»; 400005, Россия, Волгоград, ул. Коммунистическая, д. 50; anti23@mail.ru

Information about the authors:

Vera N. Larina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Outpatient Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; larinav@mail.ru

Marina V. Leonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member, The Russian Academy of Natural Sciences; 29/16, Sivtsev Vrazhek, Moscow, 119002, Russia; Clinical Pharmacologist, Moscow Regional Branch of Clinical Pharmacology Association, Interregional Non-Profit Organisation; 50, Kommunisticheskaya St., Volgograd, 400005, Russia ; anti23@mail.ru

Влияние физической реабилитации пациентов на течение хронической сердечной недостаточности

Р.Е. Токмачев¹, А.А. Кравченко¹, А.В. Будневский¹, А.В. Концевая², А.Ю. Симион^{1✉}, al-simion@yandex.ru, Н.И. Чернышова¹, А.В. Чумаченко¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

² Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

Резюме

Введение. Комплексные реабилитационные программы играют важную роль в улучшении переносимости физических нагрузок и функционального статуса пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Цель. Изучить влияние физической реабилитации на функциональное состояние, уровни провоспалительных цитокинов и биомаркера сосудистого воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка) у пациентов с различной фракцией выброса хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы. В исследование включено 160 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (84 мужчины и 76 женщин, средний возраст – $69,4 \pm 8,8$ года). Выделены две группы пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Группы разделены на две подгруппы: первая – проходившая физическую реабилитацию в течение года и получавшая стандартную медикаментозную терапию; вторая – получавшая исключительно стандартную медикаментозную терапию. При включении и через год наблюдения пациентам проведено обследование: определение функционального статуса, уровня провоспалительных цитокинов, высокочувствительного С-реактивного белка сыворотки крови, NT-proBNP.

Результаты. Вне зависимости от фракции выброса левого желудочка в исследуемых подгруппах пациентов, проходивших физическую реабилитацию, отмечено статистически значимое снижение уровней провоспалительных цитокинов, NT-proBNP и высокочувствительного С-реактивного белка. Также в исследовании продемонстрировано благоприятное воздействие физической реабилитации на функциональное состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Так, пройденное в течение 6 мин расстояние и его отношение к должному показателю у больных, прошедших физическую реабилитацию, увеличилось в сравнении с исходными показателями при первичном обследовании пациентов и в сравнении с контрольными подгруппами. Это может свидетельствовать о положительном воздействии правильно подобранной физической активности на компенсацию кровообращения и течение ХСН.

Выводы. Проведение физической реабилитации при хронической сердечной недостаточности приводит к улучшению функционального статуса, снижению уровня NT-proBNP, провоспалительных цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка в сравнении с результатами ведения пациентов исключительно на медикаментозной терапии (без реабилитации).

Ключевые слова: сердечная недостаточность, высокочувствительный С-реактивный белок, NT-proBNP, провоспалительные цитокины, функциональный статус

Для цитирования: Токмачев РЕ, Кравченко АА, Будневский АВ, Концевая АВ, Симион АЮ, Чернышова НИ, Чумаченко АВ. Влияние физической реабилитации пациентов на течение хронической сердечной недостаточности. *Медицинский совет.* 2024;18(6):197–204. <https://doi.org/10.21518/ms2024-182>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The influence of physical rehabilitation of patients on the course of chronic heart failure

Roman E. Tokmachev¹, Andrey Ya. Kravchenko¹, Andrey V. Budnevsky¹, Anna V. Kontsevaya², Alexey Yu. Simion^{1✉}, al-simion@yandex.ru, Natalia I. Chernyshova¹, Arina V. Chumachenko¹

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

Introduction. Complex rehabilitation programs makes an important role in improving exercise tolerance and patients functional status with cardiovascular pathology.

Aim. To study the physical rehabilitation effect on the functional status, pro-inflammatory cytokines levels and cardiovascular inflammation biomarker (high-sensitivity C-reactive protein) in heart failure patients with different ejection fractions.

Materials and methods. The study included 160 patients with chronic heart failure (84 men and 76 women, mean age 69.4 ± 8.8 years). Two groups of patients with preserved and reduced left ventricular ejection fraction were identified. The groups were divided into two subgroups: the first – those who underwent physical rehabilitation for a year and received

standard drug therapy; the second one received exclusively standard drug therapy. At inclusion and after a year of observation, patients were examined: determination of functional status, levels of pro-inflammatory cytokines, serum hs-C-reactive protein, NT-proBNP.

Results. Regardless of left ventricular ejection fraction, in the studied patients subgroups undergone physical rehabilitation, a statistically significant decrease in the proinflammatory cytokines levels, NT-proBNP and hs-C-reactive protein was noted. The study also demonstrated the physical rehabilitation beneficial effects on the patients with HF functional status. Thus, the distance walked within 6 minutes and its relation to the proper indicator in patients who underwent physical rehabilitation increased in comparison with the initial indicators during the initial examination of patients and in comparison with control subgroups. This may indicate the positive properly selected physical activity impact on circulatory compensation and the HF course.

Conclusion. Carrying out physical rehabilitation for chronic heart failure leads to an improvement in functional status, a decrease in the NT-proBNP, pro-inflammatory cytokines and high-sensitivity C-reactive protein level in comparison with the results of managing patients on drug therapy (without rehabilitation).

Keywords: heart failure, high sensitivity C-reactive protein, NT-proBNP, pro-inflammatory cytokines, functional status

For citation: Tokmachev RE, Kravchenko AYa, Budnevsky AV, Kontsevaya AV, Simion AYU, Chernyshova NI, Chumachenko AV. The influence of physical rehabilitation of patients on the course of chronic heart failure. *Meditinskii Sovet*. 2024;18(6):197–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-182>.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение статистических отчетов заболеваемости и причин смертности во втором десятилетии XXI в. как в Российской Федерации (РФ), так и в мире в целом отражает значительный вклад хронических неинфекционных заболеваний в смертность (около 41 млн человек), что составляет около 71% всех случаев [1, 2], из них более 15 млн человек умирают в возрасте от 30 до 69 лет.

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) существенно сказываются на системах здравоохранения и социального обеспечения всех стран. Расходы на медицинскую помощь значимо растут с увеличением числа сочетанных заболеваний (коморбидности) [3].

ХСН является широко распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. В РФ диагноз «ХСН» фигурирует у 7–10% всего населения страны, при этом в XXI в., по сравнению с последним десятилетием XX в., количество пациентов с СН увеличилось более чем в 2 раза: с 7,18 до 14,92 млн, а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК – в 3,4 раза: с 1,76 до 6 млн человек [4]. Декомпенсация ХСН является одной из ведущих причин госпитализации в кардиологические отделения (до 49% случаев) и сопутствующей патологией у 92% пациентов. При этом среди госпитализированных больных с СН годовая смертность составляет 17%, а среди амбулаторных – 7% [5, с. 72–75].

Устойчивость развития общества напрямую связана с социально-экономическими последствиями ХНИЗ [6]. В соответствии с этим Всемирной организацией здравоохранения на период до 2030 г. поставлена глобальная задача по уменьшению числа случаев преждевременной смерти от этих заболеваний на одну треть. Соответственно, возможность реабилитации пациентов и, следовательно, снижение заболеваемости, числа госпитализаций и социально-экономической нагрузки для государства приобретает особое значение [7]. В литературе появляется все больше исследований, посвященных различным комплексным реабилитационным программам пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Однако

практически отсутствуют исследования, в которых прослеживалась эффективность реабилитации пациентов с различной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Цель исследования – изучить влияние физической реабилитации на функциональное состояние, уровни провоспалительных цитокинов и биомаркера сосудистого воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка) у пациентов с различной фракцией выброса хронической сердечной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе исследования (2020 г.) из 2 000 пациентов, находящихся на учете в региональном регистре больных ХСН Воронежской области, с учетом возможного выбытия пациентов из исследования, в первичную выборку было включено 160 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом «ХСН ишемического генеза» (84 мужчины и 76 женщин, средний возраст $69,4 \pm 8,8$ года).

Исследование было рассмотрено и одобрено этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, пациентами подписано согласие на участие в исследовании.

Постановка диагноза «ХСН» производилась на основании критериев клинических рекомендаций по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности European Society of Cardiology (ESC) 2016, клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2020 г. Минздрава России. Все больные получали лечение согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2020 г. Функциональный класс (ФК) ХСН пациентов был определен согласно классификации New York Heart Association (NYHA) (1994) по результатам теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) с использованием комплекса кардиореспираторного анализа [9].

В соответствии с дизайном исследования были сформированы две группы пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ. Первая группа ($n = 69$) – пациенты с ХСН с сохраненной

ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) (ФВ $\geq 50\%$). Вторая группа ($n = 91$) – пациенты с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) (ФВ $< 40\%$).

В исследование не включались пациенты с бронхолегочными заболеваниями (в т. ч. с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких), хронической болезнью почек 3б-стадии и выше, сахарным диабетом (или приемом гипогликемических препаратов), постоянной формой фибрилляции предсердий, анемией, заболеваниями опорно-двигательной системы (кокситроз, гонартроз и др., снижающих двигательную активность), ожирением (2–3-й степени), онкологическими заболеваниями, с установленным диагнозом «Хроническое легочное сердце».

После первичного обследования также в соответствии с дизайном исследования обе группы случайным образом (с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе STATISTICA) были разделены на подгруппы: 1-я подгруппа – пациенты со стандартной медикаментозной терапией (СМТ) и физической реабилитацией (ФР) в течение 12 мес.; 2-я подгруппа – пациенты, получавшие исключительно СМТ. Реабилитация пациентов с ХСН представляла собой годичную программу назначаемых на основе определяемой индивидуально толерантности к нагрузке физических упражнений (тренировок); модификацию факторов риска (сердечно-сосудистых и несердечных; индивидуально) и обучение пациентов и их родственников с оценкой и мониторингом функционального состояния больного. В зависимости от ФК, определенного с помощью ТШХ, определялся распорядок дня: дневная активность (полноценная и сниженная), продолжительность дневного и ночного сна, продолжительность обязательной динамической физической нагрузки.

Пациенты IV ФК ХСН (в т. ч. с кахексией) на начальном этапе ФР участвовали в подготовительном курсе, включавшем упражнения для тренировки мышц вдоха и выдоха, упражнения для мелких групп мышц. Длительность каждого занятия составляла от 20 до 30 мин. В зависимости от переносимости пациентами тренировки повторяли от 3 до 5 раз в неделю.

Курс ФР пациентов III ФК включал упражнения для тренировки мышц вдоха и выдоха, упражнения для мелких и крупных групп мышц, а также ходьбу с комплексом кардиореспираторного анализа (КРАН). Пациентам с I и II ФК также назначались упражнения с утяжелением для мелких и крупных групп мышц, ходьба с комплексом кардиореспираторного анализа. Для контроля темпа ходьбы использовался разговорный тест: оптимальный темп (пациент мог свободно разговаривать во время ходьбы); темп ходьбы мал (возможность петь во время ходьбы); темп ходьбы слишком высок (невозможность поддержания разговора во время ходьбы). Методика проведения физических нагрузок в форме ходьбы имела 3 категории. 1-я категория – ходьба на расстояние 1 км, максимальное время выполнения 25 мин с периодичностью занятий пять раз в неделю; при стабильной клинической картине переходили ко 2-й категории. Вторая категория – ходьба на расстояние 2 км, максимальное время выполнения 40 мин с периодичностью занятий пять раз в неделю; при стабильном

клиническом течении сердечной недостаточности (СН) пациентов переводили на постоянную форму занятий, которая заключалась в ходьбе с КРАН и прогрессивным повышением нагрузки до скорости 6 км/ч с длительностью 40 мин и постепенной титрацией нагрузки до 8 мес.

Все пациенты, включенные в исследование, в течение года имели возможность связи с врачом-кардиологом, контролировавшим прием препаратов, соблюдение индивидуальных рекомендаций по выполнению физических упражнений раз в три месяца. В течение года из исследования выбыли 15 человек в связи с наступлением одной из конечных точек (смерть). Оставшиеся 145 пациентов прошли повторное обследование.

С помощью КРАН проводилось определение толерантности к физической нагрузке (ФН) [10]. Для объективизации функционального статуса пациентов и исключения разницы таких важных характеристик, как возраст, пол и антропометрические показатели, дистанцию, пройденную в ТШХ (6MWD), по общепринятым формулам переводили в должный показатель 6MWD (i).

На этапе включения пациентов в исследование проведено лабораторное определение уровней NT-proBNP, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-Срб), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО- α). Через 12 мес. проведено повторное клиническое, функциональное и лабораторное обследование пациентов.

Пакет программ STATISTICA 12.0 использовался для проведения статистического анализа. Нормальность распределения данных определялась в тесте Шапиро – Уилка. Исходные непрерывные переменные в случае нормального распределения представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения. Для их сравнения использован t-критерий Стьюдента. При распределении, отличающегося от нормального, использован тест Манна – Уитни (при межгрупповых сравнениях), Вилкоксона (при сравнении связанных выборок) и Краскела – Уоллиса (при множественных сравнениях). Категориальные переменные сравнивались с использованием точного метода Фишера. Статистически достоверными различия между подгруппами считались при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При включении пациентов в исследование лабораторное обследование показало, что средний уровень NT-proBNP (*табл. 1*) у пациентов с ХСНсФВ (группа 1) был значительно ниже уровня NT-proBNP у пациентов группы 2 (ХСНнФВ) ($p < 0,001$). Уровень вч-Срб у пациентов с ХСНнФВ (группа 2) был статистически ниже при сравнении с данным показателем в группе 1 (ХСНсФВ) ($p < 0,001$) (*табл. 1, 2*).

Анализ показателей цитокинового профиля продемонстрировал повышенный уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α в обеих группах пациентов (ХСНсФВ и ХСНнФВ). Более высокий уровень субклинического воспаления в группе пациентов с ХСНсФВ, возможно, отражает значимость системного субклинического воспалительного процесса в развитии и течении СН. Результаты анализа содержания

- **Таблица 1.** Уровни провоспалительных цитокинов у пациентов в группах сравнения
- **Table 1.** Levels of pro-inflammatory cytokines in patients in comparison groups

Группы пациентов	Цитокины					
	ИЛ-1 β	p	ИЛ-6	p	ФНО- α	p
Первая группа (ХСНсФВ)	121,9 $\pm$ 25,4	0,03	298,2 $\pm$ 35,8	0,006	163,4 $\pm$ 27,2	0,04
Вторая группа (ХСНнФВ)	103,1 $\pm$ 21,0		186,5 $\pm$ 29,6		143,0 $\pm$ 24,9	

- **Таблица 2.** Исходная характеристика изучаемых подгрупп по основным демографическим параметрам, конфаундерам, лабораторным и функциональным параметрам
- **Table 2.** Initial characteristics of the studied subgroups according to main demographic parameters, founders, laboratory and functional parameters

Показатели	Подгруппа 1.1 (ХСНсФВ), n = 34	Подгруппа 1.2 (ХСНсФВ), n = 35	Подгруппа 2.1 (ХСНнФВ), n = 45	Подгруппа 2.2 (ХСНнФВ), n = 46
Возраст	71,1 $\pm$ 8,8	70,9 $\pm$ 8,9	67,7 $\pm$ 7,2	67,2 $\pm$ 7,0
Мужской пол, n (%)	18 (52,9%)	18 (51,4%)	24 (53,3%)	24 (52,2%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%):	7 (20,6%)	8 (22,8%)	18 (40,0%)	17 (36,9%)
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (88,2%)	30 (85,7%)	43 (95,5%)	42 (91,3%)
Фибрилляция предсердия (пароксизмальная форма), n (%)	5 (14,7%)	4 (11,4%)	10 (22,2%)	11 (23,9%)
Индекс массы тела, медиана [Q1; Q3]	30,1 [26,8; 33,7]	29,7 [26,8; 32,7]	31,1 [29,1; 37,4]	30,9 [29,1; 37,4]
NT-proBNP	801 $\pm$ 125	817 $\pm$ 129	1176 $\pm$ 192	1168 $\pm$ 189
вч-Срб	3,75 $\pm$ 0,63	3,67 $\pm$ 0,60	2,57 $\pm$ 0,58	2,64 $\pm$ 0,6
ИЛ-1 β	121,2 $\pm$ 25,1	122,7 $\pm$ 25,5	103,5 $\pm$ 21,1	102,6 $\pm$ 20,7
ИЛ-6	296,2 $\pm$ 34,9	298,4 $\pm$ 36,1	186,9 $\pm$ 29,2	185,8 $\pm$ 29,7
ФНО- α	163,7 $\pm$ 27,4	163,1 $\pm$ 27,0	143,7 $\pm$ 25,1	142,8 $\pm$ 24,5
6MWD, м	300,3 $\pm$ 153,0	301,8 $\pm$ 153,9	251,7 $\pm$ 183,9	250,8 $\pm$ 182,7
6MWD, % от должного	53,2 $\pm$ 29,0	52,8 $\pm$ 29,2	48,4 $\pm$ 31,0	48,0 $\pm$ 30,2
Частота сердечных сокращений (ЧСС) перед ТШХ, уд/мин	79,7 $\pm$ 15,3	78,9 $\pm$ 15,0	83,5 $\pm$ 16,5	83,0 $\pm$ 16,1
ЧСС после ТШХ, уд/мин	102,2 $\pm$ 17,4	102,5 $\pm$ 17,5	108,6 $\pm$ 17,1	109,7 $\pm$ 17,3
SpO ₂ перед ТШХ, %	99,2 $\pm$ 2,1	99,0 $\pm$ 2,0	98,7 $\pm$ 2,5	98,5 $\pm$ 2,3
SpO ₂ после ТШХ, %	97,4 $\pm$ 3,0	97,5 $\pm$ 3,1	96,0 $\pm$ 3,3	96,2 $\pm$ 3,4
Результат оценки одышки по шкале Борга, баллы	2,38 $\pm$ 0,16	2,42 $\pm$ 0,17	3,79 $\pm$ 0,31	3,84 $\pm$ 0,32

Примечание: Показатели статистически значимо не различались в подгруппах 1.1 и 1.2, 2.1 и 2.2. Значения p>0,05.

маркеров воспаления в крови у больных представлены в табл. 1.

Для оценки функционального статуса пациентов с ХСН использовался комплекс кардиореспираторного анализа (КРАН). Расстояние, пройденное в тесте с ФН (табл. 3), у пациентов с сохраненной ФВ было больше в сравнении с показателями пациентов со сниженной ФВ (p = 0,04). Оценка отношения 6MWD/6MWD(i) (табл. 3) также продемонстрировала достоверно более низкое среднее значение данного показателя в группе ХСНнФВ.

В исследовании не получено достоверных различий значений ЧСС до начала и после окончания теста с ФН. В процессе проведения ТШХ устройство не фиксировало субмаксимальных значений ЧСС у испытуемых.

Сатурация крови кислородом (SpO₂) до начала теста с ФН в исследуемых подгруппах не имела различий.

Однако после поведения ТШХ данный параметр оказался достоверно ниже в группе пациентов с ХСНнФВ (табл. 3). В свою очередь, данная группа пациентов имела более высокие баллы по шкале Борга, отражающие степень одышки после проведения нагрузочных проб, что свидетельствует о более низкой толерантности и худшей переносимости ФН, сравнимой с повседневной активностью (табл. 3).

При сравнении подгрупп по уровням биомаркеров (табл. 4) через 12 мес. наблюдения отмечено снижение уровня NT-proBNP и вч-Срб в подгруппах пациентов, проходивших физическую реабилитацию. Данный факт может свидетельствовать о положительном воздействии правильно подобранной физической активности на компенсацию кровообращения и течение ХСН.

Проведенный через 12 мес. повторный анализ показателей уровней провоспалительных цитокинов

продемонстрировал, что повышение их уровней, отмеченное при включении пациентов в исследование, сохранялось во всех исследуемых группах. Однако в подгруппах пациентов, получавших исключительно СМТ, уровни биомаркеров системного субклинического воспаления достоверно были выше в сравнении с подгруппой с ФР и СМТ. Так, уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α в подгруппе пациентов с ХСНсФВ, прошедших физическую реабилитацию (подгр.1.1), снизился на 11,6, 12,3 и 11,0% соответственно, а в подгруппе пациентов с ХСНнФВ – на 7,1, 10,1 и 8,6% соответственно. Результаты анализа содержания маркеров воспаления у больных в динамике представлены в *табл. 5*.

Достоверных различий в значениях ЧСС как до, так и после выполнения ТШХ в исследуемых группах получено не было. Уровень содержания кислорода в крови (SpO₂) до начала проведения теста с ФН в исследуемых подгруппах не имел статистической разницы. Однако проведение теста с ФН привело к достоверно значимому снижению сатурации крови кислородом в подгруппе пациентов с ХСНнФВ. Также в данной группе пациентов отмечаются более высокие баллы по шкале Борга, отражающие степень одышки, что свидетельствуют о более низкой толерантности к ФН (*табл. 6*).

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика параметров теста 6-минутной ходьбы, динамической пульсоксиметрии, частоты сердечного пульса, степени одышки у пациентов в исследуемых группах (при включении в исследование, 2020 г.)
 ● **Table 3.** Comparative characteristics of the parameters of six minute walk test, dynamic pulse oximetry, heart rate, degree of shortness of breath in patients in the study groups (upon inclusion in the study, 2020)

Показатель	Группа 1 (ХСНсФВ)	Группа 2 (ХСНнФВ)	Значение р
6MWD, м	301,5 $\pm$ 153,5	251,5 $\pm$ 183,5	0,04
6MWD, % от должного	53,0 $\pm$ 29,2	48,1 $\pm$ 30,5	0,01
ЧСС перед ТШХ, уд/мин	79,1 $\pm$ 15,2	83,1 $\pm$ 16,4	0,18
ЧСС после ТШХ, уд/мин	102,4 $\pm$ 17,5	109,4 $\pm$ 17,2	0,15
Концентрация кислорода в крови (SpO ₂) перед ТШХ, %	99,1 $\pm$ 2,0	98,6 $\pm$ 2,4	0,12
SpO ₂ после ТШХ, %	97,5 $\pm$ 3,0	96,1 $\pm$ 3,3	0,03
Результат оценки одышки по шкале Борга, баллы	2,41 $\pm$ 0,17	3,83 $\pm$ 0,32	0,01

● **Таблица 5.** Уровни провоспалительных цитокинов у пациентов в группах сравнения через 12 мес. наблюдения
 ● **Table 5.** Levels of pro-inflammatory cytokines in patients in the comparison groups after 12 months of follow-up

Подгруппы пациентов	Цитокиновый профиль					
	ИЛ-1 β	р	ИЛ-6	р	ФНО- α	р
Подгруппа 1.1 (ХСНсФВ)	106,9 $\pm$ 21,8	0,037	261,4 $\pm$ 31,4	0,001	145,4 $\pm$ 25,1	0,005
Подгруппа 1.2 (ХСНсФВ)	120,3 $\pm$ 25,4		295,2 $\pm$ 35,1		163,4 $\pm$ 27,2	
Подгруппа 2.1 (ХСНнФВ)	95,8 $\pm$ 20,1	0,041	167,6 $\pm$ 26,3	0,05	130,7 $\pm$ 22,8	0,044
Подгруппа 2.2 (ХСНнФВ)	103,4 $\pm$ 21,4		182,1 $\pm$ 28,8		141,9 $\pm$ 23,4	

Годовая программа ФР привела к улучшению переносимости физической нагрузки (функционального статуса, оцениваемому в ТШХ). Так, у пациентов с ХСН, прошедших ФР, независимо от ФВ, пройденное в течение 6 мин расстояние и отношение 6MWD/6MWD(i) статистически значимо увеличилось как в сравнении с контрольными подгруппами (1.2, 2.2) (*табл. 6*), так и исходными показателями на этапе включения пациентов в исследование ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностическая и прогностическая значимость определения NT-proBNP как маркера ХСН ограничивается множеством факторов, способных повлиять на его уровень [11, 12]. Считается, что дополнительная информация о вероятности неблагоприятного течения СН может быть получена с помощью биомаркера эндогенного воспаления – вч-Срб [13–15]. Так, его повышение свидетельствует о неинфекционном воспалительном процессе в миокарде и сосудах, что можно отнести к патофизиологическим механизмам ремоделирования миокарда, отличающегося от изменений в сердце при его гипертрофии и ишемии.

Полученный нами более высокий уровень провоспалительных цитокинов, вч-Срб в группе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ может отражать влияние системного субклинического воспаления на развитие и течение сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. Этот компонент отличает механизмы ремоделирования миокарда от изменений в сердце при его гипертрофии и ишемии, приводящих к снижению ФВ ЛЖ [16–18].

Очевидно, что причиной снижения физической активности при сердечной недостаточности (СН) является целый ряд различных факторов. При обследовании

● **Таблица 4.** Уровни NT-proBNP и вч-Срб в подгруппах сравнения через 12 мес.

● **Table 4.** Levels of NT-proBNP and hs-Crb in comparison subgroups at 12 months

Подгруппы пациентов	NT-proBNP	р	вч-Срб	р
Подгруппа 1.1 (ХСНсФВ)	476 $\pm$ 82	<0,001	2,9 $\pm$ 0,56	0,02
Подгруппа 1.2 (ХСНсФВ)	796 $\pm$ 121		3,6 $\pm$ 0,62	
Подгруппа 2.1 (ХСНнФВ)	897 $\pm$ 136	0,005	2,05 $\pm$ 0,48	0,046
Подгруппа 2.2 (ХСНнФВ)	1129 $\pm$ 185		2,2 $\pm$ 0,51	

● **Таблица 6.** Сравнительная характеристика параметров теста 6-минутной ходьбы, динамической пульсоксиметрии у больных в исследуемых подгруппах с изолированно протекающей хронической сердечной недостаточностью (после прохождения физической реабилитации и года наблюдения)

● **Table 6.** Comparative characteristics of the parameters of the six-minute walk test, dynamic pulse oximetry in patients in the studied subgroups with isolated chronic heart failure (after undergoing physical rehabilitation and a year of observation)

Показатель	Подгруппа 1.1 ХСНсФВ	Подгруппа 1.2 ХСНсФВ	Значение p1	Подгруппа 2.1 ХСНнФВ	Подгруппа 2.2 ХСНнФВ	Значение p2
6MWD, м	462 ± 164	347,8 ± 123	0,04	303 ± 153	202 ± 130	0,005
6MWD, % от должного	73,0 ± 18,6	56,0 ± 24,2	0,01	60,4 ± 28,5	44,1 ± 20,9	0,02
ЧСС перед ТШХ, уд/мин	72,2 ± 10,7	75,1 ± 15,2	0,18	79,1 ± 13,2	85,8 ± 16,5	0,16
ЧСС после ТШХ, уд/мин	91,8 ± 20,1	100,8 ± 22,5	0,05	102,4 ± 17,2	115,3 ± 14,1	0,15
SpO ₂ перед ТШХ, %	99,0 ± 1,0	98,5 ± 1,5	0,12	98,6 ± 1,1	97,1 ± 2,6	0,26
SpO ₂ после ТШХ, %	98,2 ± 1,5	97,1 ± 2,5	0,05	97,7 ± 2,0	95,8 ± 2,5	0,001
Результат оценки одышки по шкале Борга, баллы	2,00 ± 0,18	2,37 ± 0,19	0,05	3,35 ± 0,30	5,11 ± 0,39	0,001

Примечание: p1 – уровень значимости различий в подгруппах пациентов с ХСНсФВ через год наблюдения; p2 – уровень значимости различий в подгруппах пациентов с ХСНнФВ через год наблюдения.

пациентов с СН часто выявляется снижение массы тела за счет безжировой части [19, 20]. Проведенное исследование наглядно демонстрирует более высокий уровень активности таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, у пациентов с ХСНсФВ в сравнении с пациентами с ХСНнФВ. Таким образом, к важным факторам, приводящим к дистрофии мышечной системы и, соответственно, снижению физической активности, стоит отнести влияние системного субклинического воспаления [21, 22].

В метаанализе M.J. Pearson, посвященном влиянию аэробных тренировок на маркеры воспаления у пациентов с СН, наглядно отражена связь повышенных уровней провоспалительных маркеров у пациентов с сердечной недостаточностью и тяжестью заболевания, прогнозом. Целью систематического обзора и метаанализа являлось изучение влияния аэробных и силовых тренировок на циркулирующие концентрации маркеров воспаления, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкина 6 (IL-6), С-реактивного белка, фибриногена, растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM) и растворимой молекулы сосудистой адгезии (sVCAM) у пациентов с сердечной недостаточностью. Было показано, что физические упражнения снижают циркулирующие уровни провоспалительных цитокинов и других провоспалительных маркеров как в контрольных группах (не имевшие СН), так и в опытных группах пациентов с СН [23].

На основании большого количества научных исследований, посвященных теме использования физических тренировок в лечении пациентов с СН, Американская ассоциация физиотерапевтов в 2020 г. подготовила руководство по клинической практике физиотерапевта для

ведения лиц с СН с целью улучшения физической активности, переносимости ФН (в т. ч. по результатам ТШХ), качества жизни пациентов и снижения частоты повторных госпитализаций, связанных с СН [24].

Таким образом, результаты проведенного нами исследования, отражающие улучшение функционального статуса, снижение уровня NT-proBNP, провоспалительных цитокинов и вч-С-реактивного белка, в сравнении с результатами ведения пациентов исключительно на медикаментозной терапии (без реабилитации), согласуются с результатами исследований других авторов [25].

ВЫВОДЫ

Исследование отражает один из патофизиологических компонентов иммуновоспалительной концепции развития и прогрессирования СНсФВ. Повышение вч-Срб, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6 может свидетельствовать о неинфекционном воспалительном процессе, что может являться одним из патофизиологических механизмов ремоделирования миокарда, дистрофии мышечной системы и, соответственно, снижения переносимости ФН. Также в исследовании отмечено положительное влияние физической реабилитации пациентов с СН: улучшение функционального статуса, снижение уровня NT-proBNP, провоспалительных цитокинов и вч-Срб в сравнении с результатами ведения пациентов исключительно с помощью медикаментозной терапии ХСН (без реабилитации).



Поступила / Received 20.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2024
Принята в печать / Accepted 11.03.2024

Список литературы / References

- Концевая АВ, Муканеева ДК, Мырзаматова АО, Баланова ЮА, Худяков МБ, Драпкина ОМ. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):48–55. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-1-2396>.
- Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Myrзаматова AO, Balanova YuA, Khudyakov MB, Drapkina O.M. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2020;19(1):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-1-2396>.

2. Савина АА, Фейгина СИ. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007–2019 гг. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(2):1–43. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-2-1>.
Savina AA, Feygina SI. Dynamics in incidence and prevalence of diseases of the circulatory system among adults in the Russian Federation in 2007–2019. *Social Aspects of Population Health*. 2021;67(2):1–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-2-1>.
3. Budreviciute A, Damiati S, Sabir DK, Onder K, Schuller-Goetzburg P, Plakys G et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Front Public Health*. 2020;8:574111. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.574111>.
4. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Беграмбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Грганеева АА и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA et al. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
5. Джериева ИС, Сотникова МА, Широков ДИ. Оценка пятилетней выживаемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Неделя науки – 2016: сборник материалов Всероссийского молодежного форума с международным участием*. Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет; 2016. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yijuvh>.
6. Токмачев РЕ, Будневский АВ, Кравченко АЯ, Натаров АА, Остроушко НИ, Шкатова ЯС, Концевая АВ. *Комплекс кардиореспираторного анализа*. Патент RU 2021668162, 10.11.2021. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/dhllny>.
7. Вангородская СА, Сабгайда ТП, Зубко АВ. Изменение образа жизни населения и снижение смертности от хронических неинфекционных заболеваний в контексте достижения третьей цели устойчивого развития. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2022;68(6):1–32. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-6-8>.
Vangorodskaya SA, Sabgaيدا TP, Zubko AV. Changing lifestyle and reducing mortality from chronic non-communicable diseases in the context of achieving the sustainable development goal. *Social aspects of Population Health*. 2022;68(6):1–32. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-6-8>.
8. Basova EA. Accessible Health Care as a Factor of Sustainable Socio-Economic Development of Territories. *Problems of Territory Development*. 2021;25(1):68–81. <https://doi.org/10.15838/ptd.2021.1.111.4>.
9. Протасов ЕА, Великанов АА. Кардиореабилитация: возможности и трудности. *Российский семейный врач*. 2019;23(1):17–26. <https://doi.org/10.17816/RFD2019117-26>.
Protasov EA, Velikanov AA. Cardiac rehabilitation today: opportunities and challenges. *Russian Family Doctor*. 2019;23(1):17–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RFD2019117-26>.
10. Будневский АВ, Пронин СС, Концевая АВ, Натаров АА, Кравченко АЯ, Токмачев РЕ и др. Система мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Патент RU 2020619003, 10.08.2020. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/gkcuas>.
11. Токмачев РЕ, Будневский АВ, Кравченко АЯ. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):106–110. Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889106-110>.
Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AY. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(9):106–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889106-110>.
12. Подзолков ВИ, Драгомйрецакая НА, Толмачева АВ, Шведов ИИ, Иванников АА, Акилов ЮВ. Прогностическая значимость sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2023;19(4):310–319. <https://doi.org/10.20996/10.20996/1819-6446-2023-2919>.
Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, Shvedov II, Ivannikov AA, Akiol IV. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):310–319. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/10.20996/1819-6446-2023-2919>.
13. Копцева КВ, Гракова ЕВ, Тепляков АТ. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):94–101. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101>.
Kopeva KV, Grakova EV, Teplyakov AT. New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member ST2. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101>.
14. Подзолков ВИ, Тарзимова АИ, Лория ИЖ. Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией предсердий при лечении антиаритмическими препаратами. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(4):365–370. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-365-370>.
Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Loria IZ. Changes in the level of natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation treated with antiarrhythmic drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(4):365–370. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-365-370>.
15. Подзолков ВИ, Брагина АЕ, Тарзимова АИ. Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3485. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3485>.
Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI. Changes in NT-proBNP levels in patients with sinus tachycardia after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(12):3485. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3485>.
16. Уткина ЕА, Афанасьева ОИ, Покровский СН. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):128–134. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4138>.
Utkina EA, Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):128–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4138>.
17. Будневский АВ, Шурупова АД, Кравченко АЯ, Токмачев РЕ. Клиническая эффективность профилактики острых респираторных вирусных инфекций у больных хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):36–41. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000111>.
Budnevsky AV, Shurupova AD, Kravchenko AY, Tokmachev RE. Clinical efficacy of acute respiratory viral infections prevention in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(3):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000111>.
18. Провоторов ВМ, Будневский АВ, Семенова ГГ, Шишкина ЕС. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2015;93(2):5–9. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/provospalitelnye-tsitokiny-pri-sochetanii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>.
Provotorov VM, Budnevskiy AV, Semenova GG, Shishkina ES. Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2015;93(2):5–9. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/provospalitelnye-tsitokiny-pri-sochetanii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>.
19. Токмачев РЕ, Мухоморова МС, Будневский АВ, Токмачев ЕВ, Овсянников ЕС. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(6):62–68. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>.
Tokmachev RE, Mukhortova MS, Budnevsky AV, Tokmachev EV, Ovsyannikov ES. Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: features of pathogenesis, clinic and diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2018;17(6):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>.
20. Окунев ИМ, Кочергина АМ, Кашталап ВВ. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(2):184–195. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195>.
Okunev IM, Kochergina AM, Kashtalap VV. Chronic and acute decompensated heart failure: topical issues. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2):184–195. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195>.
21. Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Tokudome T, Yoshihara F et al. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: comparison with C-reactive protein. *Cytokine*. 2011;53(3):342–346. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2010.12.005>.
22. Макконен КФ, Суязова СБ, Осипова ОА, Власенко МА, Годлевская ОМ, Бутикова ЕА, Власенко ОА. Содержание провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца. *Фундаментальные исследования*. 2012;7(1):123–127. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pbafzx>.
Makkonen KF, Suyazova SB, Osipova OA, Vlasenko MA, Godlevskaya OM, Butikova EA, Vlasenko OA. The maintenance of pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein at patients with the chronic heart failure with systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle of heart. *Fundamental Research*. 2012;7(1):123–127. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pbafzx>.
23. Pearson MJ, Mungovan SF, Smart NA. Effect of aerobic and resistance training on inflammatory markers in heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2018;23(2):209–223. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9677-0>.
24. Shoemaker MJ, Dias KJ, Lefebvre KM. Physical Therapist Clinical Practice Guideline for the Management of Individuals With Heart Failure. *Phys Ther*. 2020;100(1):14–43. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz127>.
25. Brozaitiene J, Mickuviene N, Podlipskyte A, Burkasas J, Bunevicius R. Relationship and prognostic importance of thyroid hormone and N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide for patients after acute coronary syndromes: a longitudinal observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(45):2–12. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0226-2>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, Р.Е. Токмачев
 Написание текста – А.Я. Кравченко, Р.Е. Токмачев, А.Ю. Симион, Н.И. Чернышова, А.В. Чумаченко
 Сбор и обработка материала – Р.Е. Токмачев, А.Ю. Симион, Н.И. Чернышова, А.В. Чумаченко
 Обзор литературы – Р.Е. Токмачев, А.Ю. Симион, Н.И. Чернышова, А.В. Чумаченко
 Статистическая обработка – Р.Е. Токмачев, Н.И. Чернышова, А.В. Чумаченко
 Редактирование – А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, Р.Е. Токмачев, А.Ю. Симион

Contribution of authors:

Study concept and design – Andrey V. Budnevsky, Andrey Ya. Kravchenko, Anna V. Koncevaya, Roman E. Tokmachev
 Text development – Andrey Ya. Kravchenko, Roman E. Tokmachev, Aleksey Yu. Simion, Natalia I. Chernyshova, Arina V. Chumachenko
 Collection and processing of material – Roman E. Tokmachev, Aleksey Yu. Simion, Natalia I. Chernyshova, Arina V. Chumachenko
 Literature review – Roman E. Tokmachev, Aleksey Yu. Simion, Natalia I. Chernyshova, Arina V. Chumachenko
 Statistical processing – Roman E. Tokmachev, Natalia I. Chernyshova, Arina V. Chumachenko
 Editing – Andrey V. Budnevsky, Andrey Ya. Kravchenko, Anna V. Koncevaya, Roman E. Tokmachev, Aleksey Yu. Simion

Информация об авторах:

Токмачев Роман Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>; r-tokmachev@mail.ru
Кравченко Андрей Яковлевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>; drkay@yandex.ru
Будневский Андрей Валериевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, проректор по научно-инновационной деятельности, Заслуженный изобретатель РФ, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>; budnev@list.ru
Концевая Анна Васильевна, д.м.н., заместитель директора по научной и аналитической работе, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>; koncanna@yandex.ru
Симион Алексей Юрьевич, ассистент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-8259-840X>; al-simion@yandex.ru
Чернышова Наталья Ивановна, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0008-3069-3019>; nata.chern.99@mail.ru
Чумаченко Арина Витальевна, студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0009-8462-1800>; arina.chumachenko.00@mail.ru

Information about the authors:

Roman E. Tokmachev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>; r-tokmachev@mail.ru
Andrey Ya. Kravchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>; drkay@yandex.ru
Andrey V. Budnevsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Research and Innovation, Honored Inventor of the Russian Federation, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>; budnev@list.ru
Anna V. Kontsevaya, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Analytical Work, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>; koncanna@yandex.ru
Aleksey Yu. Simion, Assistant, Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8259-840X>; al-simion@yandex.ru
Natalia I. Chernyshova, Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-3069-3019>; nata.chern.99@mail.ru
Arina V. Chumachenko, Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-8462-1800>; arina.chumachenko.00@mail.ru

Опыт применения неиммуногенной рекомбинантной стафилокиназы в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии

Н.Ю. Семиголовский^{1,2✉}, semigolovski@yandex.ru, И.С. Симутис^{2,3}, Д.С. Салыгина², М.С. Данилов^{2,3}, А.В. Светликов^{1,2}, С.Н. Семиголовский⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

² Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015 Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁴ Научно-исследовательский лечебный центр «Деома»; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, д. 49–51

Резюме

Актуальность проблемы тромбоэмболии легочной артерии обусловлена широкой распространенностью этого осложнения с непредсказуемыми последствиями, включающими нестабильность гемодинамики, артериальную гипотензию, шок, инвализацию и внезапную смерть. Тромбоэмболия легочной артерии в развитых странах рассматривается сейчас как самая частая причина предотвратимой смерти в больнице и материнской смертности. Тромболитическая терапия используется при тромбоэмболии легочной артерии промежуточного и высокого риска с гемодинамической нестабильностью пациента, однако не прекращается дискуссия и о возможностях ее выполнения у нормотензивных больных при определенных условиях. В настоящее время для тромболитической терапии тромбоэмболии легочной артерии используются стрептокиназа, урокиназа и алтеплаза (в России – препараты Актилизе и Ревелиза). Недавно были расширены показания к применению при тромбоэмболии легочной артерии уже известного отечественного тромболитика неиммуногенной стафилокиназы (Фортелизин®), хорошо зарекомендовавшего себя у больных острым инфарктом миокарда и острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения. Представлен клинический случай отсроченного (на 4-е сутки госпитализации) использования Фортелизина с положительным эффектом у нормотензивной анемизированной пациентки 49 лет с синкопальным состоянием в дебюте тромбоэмболии легочной артерии на фоне неокклюзирующего тромбоза задних большеберцовых вен слева без флотации тромбов. Особенности Фортелизина, выгодно отличающими его от других тромболитических средств, являются: самая высокая фибринселективность; возможность болюсного введения фиксированной дозировки, не зависящей от массы тела пациента; безопасность повторного введения; большая скорость наступления эффекта; предотвращение значительного снижения уровня фибриногена крови, что уменьшает риск кровотечения. Таким образом, применение отечественного тромболитического рекомбинантного препарата неиммуногенной стафилокиназы Фортелизин с учетом данных проведенных исследований и описанного случая представляется удачным примером импортозамещения в медицине.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, тромболитик, нормотензивные пациенты

Для цитирования: Семиголовский НЮ, Симутис ИС, Салыгина ДС, Данилов МС, Светликов АВ, Семиголовский СН. Опыт применения неиммуногенной рекомбинантной стафилокиназы в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии. *Медицинский совет*. 2024;18(6):205–211. <https://doi.org/10.21518/ms2024-164>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in the use of non-immunogenic recombinant staphylokinase in the treatment of massive pulmonary embolism

Nikita Yu. Semigolovskii^{1,2✉}, semigolovski@yandex.ru, Iona S. Simutis^{2,3}, Darya S. Salygina², Mark S. Danilov^{2,3}, Alexei V. Svetlikov^{1,2}, Savva N. Semigolovskii⁴

¹ St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² St Petersburg Clinical Hospital RAS; 72A, Torez Ave., St Petersburg, 194017, Russia

³ North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

⁴ Scientific Research Medical Center “Deoma”; 49–51, Bolshoy Ave., Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199178, Russia

Abstract

The actuality of the problem of pulmonary embolism is due to the widespread occurrence of this complication with unpredictable consequences, including hemodynamic instability, arterial hypotension, shock, disability and sudden death. Pulmonary embolism is now considered in developed countries as the most common cause of preventable in-hospital death and maternal mortality. Thrombolytic therapy is used for intermediate and high-risk pulmonary embolism with hemodynamic instability of the patient, however, there is also ongoing discussion about the possibilities of its implementation in normotensive patients under certain conditions. Currently, streptokinase, urokinase and alteplase (Actilize and Revelise in Russia) are used for thrombolytic therapy of pulmonary embolism. Indications for use in pulmonary embolism have been expanded recently for the already well-known domestic thrombolytic non-immunogenic staphylokinase (Fortelizin®), which has proven itself in patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke. A clinical case of delayed (on the 4th day of hospitalization) use of Fortelisin with a positive effect in a 49-year-old normotensive anemized patient with syncope in the PE debut with non-occlusive thrombosis of the posterior tibial veins without flotation of blood clots is presented. The features of Fortelizin, which favorably distinguish it from other thrombolytic agents, are: the highest fibrin selectivity; the possibility of bolus administration of a fixed dosage, independent of the patient's body weight; safety of repeated administration; high rate of onset of effect; prevention of a significant decrease in blood fibrinogen levels, which reduces the risk of bleeding. Thus, the use of the domestic thrombolytic recombinant non-immunogenic staphylokinase drug Fortelizin, taking into account the data of the conducted studies and the described case, seems to be a successful example of import substitution in medicine.

Keywords: venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thrombolytic, normotensive patients

For citation: Semigolovskii NYu, Simutis IS, Salygina DS, Danilov MS, Svetlikov AV, Semigolovskii SN. Experience in the use of non-immunogenic recombinant staphylokinase in the treatment of massive pulmonary embolism. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):205–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-164>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время венозная тромбоэмболия, включающая в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), является третьим по распространенности сердечно-сосудистым заболеванием с ежегодной встречаемостью 100–200 случаев на 100 тыс. чел. Она может быть смертельной в острой фазе или вести к хроническому течению и инвалидности [1]. Об актуальности проблемы ТЭЛА говорит, в частности, непрерывный поиск новых методик и фармакологических средств ее терапии. Так, в начале 1990-х гг. нами был разработан способ лечения гемодинамически незначимой ТЭЛА путем применения ультразвуковых ингаляций нефракционированного гепарина [2], а в 2004 г. получен патент РФ на эту методику лечения [3], которая весьма пригодилась в лечении пациентов с COVID-19 [4–6].

В 2010-х гг. в практической медицине началось широкое использование новых пероральных антикоагулянтов, а с 2019 г. гайдлайны Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом, пероральные антикоагулянты рассматривают как препараты первой линии для антикоагулянтной терапии ТЭЛА. Указывается, что «еще предстоит определить оптимальную, наиболее клинически значимую комбинацию (и пороговые уровни) клинических и биохимических предикторов ранней смерти у пациентов с легочной эмболией, особенно в отношении выявления возможных кандидатов на реперфузионное лечение среди пациентов с ТЭЛА промежуточного риска» [7].

Тромболитическая терапия (ТЛТ) как средство реперфузионной терапии показана пациентам высокого и, реже, промежуточного риска ранней смерти при ТЭЛА.

Обязательным и определяющим компонентом клинической картины указанной категории пациентов является нестабильность гемодинамики с наличием шока или артериальной гипотензии. При этом проведение ТЛТ имеет максимальную эффективность в течение первых 48 ч с момента развития клинической картины ТЭЛА, но может оказаться эффективным при длительности симптомов 6–14 дней [7–9]. При ТЭЛА целью ТЛТ является уменьшение тромботической обструкции артериального русла легких, что может способствовать быстрому восстановлению функции правого желудочка [10]. ТЛТ у пациентов с ТЭЛА одобрена с использованием стрептокиназы, урокиназы или тканевого активатора плазминогена (алтеплазы) [7, 11, 12]. Проводились также исследования с применением ретеплазы, десмотеплазы, теноктеплазы [13], однако ни один из этих препаратов до сих пор не был одобрен для применения у пациентов с острой ТЭЛА.

Так, в недавно завершеном исследовании PEITHO был применен золотой стандарт ТЛТ острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST – использование теноктеплазы у больных ТЭЛА промежуточного риска с признаками поражения правого желудочка по схеме однократного болюса. Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность теноктеплазы. Однако было отмечено значительное (6,3%) количество случаев геморрагического инсульта, что не позволило включить теноктеплазу в список рекомендуемых тромболитиков при ТЭЛА [14].

В конце 2023 г. Минздрав России внес новые показания по безопасности в инструкцию по медицинскому применению отечественного тромболитика – лекарственного препарата неиммунотенной стафилокиназы Фортелизина (международное непатентованное наименование – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы), ранее

уже применявшегося для лечения больных острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. Таким новым показанием для лекарственного препарата явилась ТЭЛА.

Фортелизин представляет собой инновационную молекулу рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы, полученную с помощью генно-инженерной технологии из *Escherichia coli*. В молекуле стафилокиназы были заменены аминокислоты в иммунодоминантном эпитопе белка, в результате при повторном введении этого препарата антитела не образуются. Стафилокиназа относится к третьему поколению фибринолитиков и характеризуется рекордно высокой по сравнению с другими тромболитиками фибриноселективностью [15]. Недавнее сравнительное исследование препарата при ишемическом инсульте [16] выявило его преимущества перед Актилизе в эффективности и побочных действиях (меньше кровотечений, нейротоксичности).

По данным клинического исследования ФОРПЕ [17], было установлено, что использование препарата у пациентов с массивной ТЭЛА очень высокого риска смертности (30%) по шкале PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) способствует стабилизации гемодинамики, снижению легочной гипертензии и сокращению признаков дисфункции правого желудочка. Смертность от всех причин на 30-й день составила 4%, причем применение Фортелизина не сопровождалось развитием геморрагического инсульта и больших кровотечений. Было отмечено также, что применение Фортелизина у лиц старше 80 лет способствовало снижению легочной гипертензии, сокращению признаков перегрузки правого желудочка и не сопровождалось развитием геморрагического инсульта, больших кровотечений и других тяжелых жизнеугрожающих состояний. Препарат вводят внутривенно за 10–15 сек в дозе 15 мг, для чего перед введением содержимое трех флаконов по 5 мг (745 000 МЕ) разводится в 15 мл раствора 0,9% натрия хлорида.

Ниже приводим клинический пример успешного системного тромболизиса у нормотензивной анемизированной пациентки с синкопальным состоянием.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Н., 49 лет, была доставлена в стационар бригадой скорой медицинской помощи 17 февраля 2024 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, головокружение, выраженную слабость, малопродуктивный кашель. Наличие крови в стуле, моче отрицала. Считает себя больной с 10 февраля 2024 г., когда стала отмечать заметную одышку и слабость. В течение 7 дней одышка постепенно нарастала, 17 февраля 2024 г. отмечался кратковременный эпизод потери сознания.

Из анамнеза известно, что ранее (лето 2023 г.) наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу боли в эпигастальной области, в ходе исследования были выявлены хронический атрофический гастрит, анемия средней степени тяжести. Получала амбулаторно Париет с положительным эффектом. В декабре 2024 г. перенесла ОРВИ с повышением температуры тела до 38,0 °С, по поводу

чего за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно принимала препарат Тамифлю. По поводу ранее установленного диагноза «гипертоническая болезнь 2-й ст.» несколько лет получала базовую терапию Конкором (2,5 мг/сут). Из перенесенных операций – кесарево сечение в 2006 г.

Состояние пациентки при поступлении было расценено как относительно удовлетворительное. Положение: активное. Сознание: ясное. Телосложение: нормостеник. Рост – 162 см, масса тела – 100 кг, индекс массы тела – 37,6 кг/м². Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы бледной окраски, нормальной температуры и влажности. Ритм сердца правильный, 95 уд/мин. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, шумов нет. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. Дыхание носовое свободное, смешанного типа. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 19. Сатурация O₂ при вдыхании атмосферного воздуха – 95%. Перкуторно над всеми легочными полями определяется ясный легочный звук. Дыхание жесткое. Хрипы не выслушиваются. Язык влажный. По форме живот слегка увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. По электрокардиограмме (ЭКГ) от 17 февраля 2024 г. ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 95 уд/мин, нарушения процессов реполяризации в виде отрицательных зубцов Т в V₁–V₆.

В лабораторных показателях (таблица) при поступлении отмечено исходное снижение уровня гемоглобина до 80 г/л, повышения уровней D-димера до 790 нг/мл и С-реактивного белка (СРБ) до 27,42 мг/л. В остальном – без значимых отклонений от нормы. По данным спиральной компьютерной томографии без контрастирования, признаков патологических изменений очагового и (или) инфильтративного характера в легких не выявлено.

В связи с сохраняющейся слабостью, одышкой в покое (свыше 24 в мин) 19 февраля 2024 г. выполнено дообследование. По данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) от 19 февраля 2024 г. локальных нарушений сократимости не выявлено. Глобальная сократительная способность сердца сохранена. Дилатация правых камер сердца с парадоксальным движением межжелудочковой перегородки. Тенденция к расширению легочной артерии (верхняя граница нормы). Нижняя полая вена расширена, практически не реагирует на вдох. Расчетное давление в легочной артерии значительно повышено (94 мм рт. ст.) – легочная гипертензия 3-й ст.

По данным спиральной компьютерной томографии с контрастированием в сравнении с данными от 17 февраля 2024 г. отмечена инфильтрация в S2 правого легкого. Легочный ствол 34 мм. Правая легочная артерия 21 мм, левая – 24 мм. Массивные дефекты контрастирования в дистальных отделах правой легочной артерии с переходом на долевые артерии (верхняя, средняя и нижняя). Слева – массивные дефекты контрастирования в дистальных отделах легочной артерии с переходом на долевые артерии (верхняя и нижняя). Заключение: массивная двусторонняя ТЭЛА, инфаркт-пневмония в S2 справа.

- **Таблица.** Лабораторные показатели пациентки Н.
 ● **Table.** Laboratory parameters of patient N.

Показатель	Норма	Дата						
		17.02	19.02	21.02	22.02	24.02	26.02	28.02
МНО	1–1	1,16	1,21	1,22	1,28	1,18	1,15	–
Протромбин по Квику, %	70–120	80	75	73	69	77	81	–
Креатинин, ммоль/л	0,044–0,097	0,077	0,085	0,087	0,082	0,071	0,073	–
АЛТ	20–40	24	–	–	–	–	–	–
АСТ	20–40	22	–	–	–	–	–	–
Фибриноген, г/л	2–4	4,99	5,09	5,92	3,51	5,13	4,70	–
Общий белок, г/л	64–83	67	63	62	–	–	–	–
АЧТВ	0,8–1,1	0,79	0,86	0,86	0,92	0,91	0,91	–
D-димер, нг/мл	0–250	790	1100	1360/69 347	12 817	935	868	–
Креатинкиназа-MB, Е/л	0–25	8	–	18	–	8	–	–
Общее железо сыворотки крови, мкмоль/л	44,8–76,1	–	71,9	–	–	–	–	–
C-реактивный белок, мг/л	0–10	27,4	37,9	51,3	55,2	29,2	13,5	7,60
Глюкоза, ммоль/л	3,9–6,4	6,6	6,2	–	4,6	4,8	–	–
Ферритин, нг/мл	Ж 10–291	5,8	–	–	–	–	–	–
Билирубин общий, мкмоль/л	3,4–17	18,5	–	37,1	34,6	20,9	19,3	–
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–3,4	3,5	–	7,4	7,6	4,4	3,5	–
Тропонин I (сТnI), нг/мл	0–0,5	0,02	0,07	0,03	–	–	–	–
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Ж 3,9–4,7	5,08	4,68	5,41	5,00	–	5,47	5,38
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	180–400	330	306	310	225	–	233	291
Гемоглобин, г/л	Ж 120–140	80	76	93	89	–	97	93
Гематокрит, %	Ж 36–42	30,4	28,8	34,7	32,5	–	35,8	36,1
Средний объем эритроцита, фл	80–100	59,8	61,6	64,2	64,9	–	65,4	67,1
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4–9	9,3	11,0	10,6	8,8	–	4,3	3,2
Эозинофилы, %	0–5	0,2	0,9	0,5	1,8	–	7,0	6,0
Моноциты, %	3–11	4,8	7,5	8,7	8,3	–	9,7	15,0
Базофилы, %	0–1	0,5	0,4	0,3	0,4	–	0,9	0,2
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47–72	79,2	69,6	69,0	63,2	–	48,5	46,0
Лимфоциты, %	19–37	15,3	21,6	21,5	26,3	–	33,9	31,0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	Ж 2–20	16	–	12	–	–	–	8
Индекс анизотропии (RDW), %	11,6–13,7	19,3	20,1	22,6	–	–	24,7	26,9
Na ⁺ , ммоль/л	135–145	141,0	138	140	140	–	141	–
K ⁺ , ммоль/л	3,5–5	4,7	4,8	4,0	3,8	–	4,1	–
Cl [–] , ммоль/л	98–107	107,0	108	106	106	–	106	–
Гомоцистеин, мкмоль/л	3,4–13,8	–	–	–	–	–	–	4,1

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; Ж – женщины.

По ЭКГ от 19 февраля 2024 г. синусовый ритм, сохраняются изменения процессов реполяризации желудочков по типу субэпикардиальной ишемии передней стенки левого желудочка в виде глубоких отрицательных зубцов Т в отведениях V_1-V_4 . По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) вен нижних конечностей от 19 февраля 2024 г. выявлены признаки неокклюзирующего тромбоза задних большеберцовых вен слева: в верхней трети голени стенки вен нечетко контурированы, пристеночно (до 30–40% просвета сосуда) визуализируются тромботические массы средней и низкой эхогенности. Флотирующих фрагментов не выявлено. Фиброгастродуоденоскопия от 21 февраля 2024 г. значимой патологии не выявила.

С выявлением ТЭЛА пациентка переведена в отделение реанимации, где по решению консилиума 21 февраля 2024 г. выполнена ТЛТ Фортелизином 15 мг внутривенно. Состояние пациентки улучшилось, одышка минимизировалась. Далее получала Клексан 0,8 мл 2 раза подкожно, с 24 февраля 2024 г. в отделении кардиологии – Эликвис 10 мг 2 раза. ЭХО-КГ от 21 февраля 2024 г. в динамике – незначительное уменьшение объема правого предсердия, снижение расчетного давления в легочной артерии (с 94 до 69 мм рт. ст.). Предположение о тромбофилии у пациентки (гипергомоцистеинемия) не подтвердилось (таблица).

После проведенного лечения на момент выписки пациентка отмечает улучшение самочувствия. Аускультативно над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 18. Тоны сердца ясные, ритмичная деятельность с ЧСС 80 уд/мин. УЗДГ вен нижних конечностей при выписке: острый тромбоз подвздошно-бедренно-подколенного сегмента справа в стадии реканализации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось ранее, ТЛТ в нашем случае была применена не сразу, а на 4-й день госпитализации, что было обусловлено изначально компенсированным состоянием пациентки с нормотензией и без существенной дыхательной недостаточности. Флотирующих тромбов при УЗДГ от 19 февраля 2024 г. не обнаруживалось. Исходная сумма баллов по шкале PESI колебалась в первые дни от 49 до 69, что соответствовало разбросу рисков летального исхода от I класса (очень низкий риск) до II (низкий риск). Лишь к 4-м суткам пребывания в стационаре эта сумма достигла III класса (умеренный риск) в связи с постепенным нарастанием одышки и легкой гипотензии в отсутствие значимой тахикардии.

Актуальный вопрос: возможно ли безопасное применение ТЛТ у пациентов промежуточного и низкого риска осложнений при ТЭЛА отсроченно при наличии дополнительных показаний? Ответом на этот вопрос может служить недавно проведенное исследование «СИРЕНА» (российский РЕгистр пациенТов с тромбоэмболией легочной Артерии), изучившее особенности применения ТЛТ у нормотензивных пациентов с ТЭЛА в реальной клинической практике российских стационаров [18]. Исследование

проводилось в 2018–2019 гг. и было многоцентровым наблюдательным и проспективным. В регистр последовательно включались пациенты, госпитализированные с диагнозом ТЭЛА. Как показало исследование, у 101 пациента невысокого риска показаниями для проведения ТЛТ стали выраженная одышка / дыхательная недостаточность, массивный венозный тромбоз, признаки массивной/субмассивной ТЭЛА. В качестве показаний к ТЛТ также указывались подозрение на острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST – у 3 пациентов (2,9%), высокая легочная гипертензия – у 2 (2,0%) пациентов. Между тем у 46 (45,5%) пациентов в регистре не оказалось четких указаний на причины проведения ТЛТ.

Для изучения особенностей ведения пациентов с ТЭЛА невысокого риска, получавших ТЛТ (группа 1), был проведен подбор пар пациентов из регистра «СИРЕНА», сопоставимых по полу и возрасту, в соотношении 1 : 1 из пациентов с ТЭЛА невысокого риска, которым ТЛТ не выполнялась (группа 2). Госпитальная летальность составила в группе ТЛТ 4 (4%) пациента и 6 (5,9%) пациентов – в группе 2 ($p = 0,748$). Как видно, ввиду немногочисленности анализируемых групп достоверного снижения летальности при использовании ТЛТ выявить пока не удалось. Независимыми факторами, значимо влияющими на принятие врачом решения о выполнении ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска, по данным исследования, оказались: флотирующие тромбы в венах нижних конечностей, наличие синкоп в дебюте ТЭЛА, увеличение частоты дыхательных движений свыше 22 в мин, систолическое давление в легочной артерии свыше 40 мм рт. ст., в то время как вероятность выполнения ТЛТ снижалась при наличии в анамнезе кровотечений, хронической болезни почек, перенесенной в предшествующие 12 мес. до операции, увеличения размеров правого предсердия [18].

Применительно к нашей пациентке, с одной стороны, показаниями для проведения ТЛТ на 4-й день госпитализации явилась малая эффективность проводимой терапии, включавшей применение дезагрегантов, низкомолекулярного гепарина в лечебной дозе и антибиотика, начиная с момента выявления ТЭЛА. Значение в принятии консилиумом решения о назначении ТЛТ имело и синкопальное состояние в дебюте заболевания, и рост одышки с легкой гипотензией, и расширение левого предсердия, и значительное повышение давления в легочной артерии (96 мм рт. ст.). С другой стороны, останавливало отсутствие флотирующих тромбов имеющегося у пациентки ТГВ, а также исходная хроническая железодефицитная анемия (80 г/л), потребовавшая коррекции проведением гемотрансфузии.

Развитие кровотечений в течение госпитализации в регистре «СИРЕНА» было зафиксировано у 9,9% пациентов группы ТЛТ (включая двух пациентов с кровотечением 3-й степени по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium)). У пациентов без ТЛТ между тем достоверно чаще развивалась острая сердечная недостаточность (25,9% против 8,5%, $p = 0,043$). По результатам исследования отмечено, что в реальной клинической

практике отмечается высокая частота проведения ТЛТ у пациентов с ТЭЛА невысокого риска [18].

Таким образом, отсроченное применение Фортелизина в пограничной ситуации массивной ТЭЛА оказалось эффективным, безопасным и не привело к дополнительной анемизации. Низкий риск кровотечений при использовании препарата был отмечен и другими исследователями [16, 19]. Это отчасти обусловлено сохранением уровня фибриногена при использовании стафилокиназы, описанное в литературе [20], как это имело место и в рассмотренном наблюдении (таблица).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешная отсроченная ТЛТ в клиническом примере у нормотензивной больной с ТГВ, осложнившимся массивной ТЭЛА с реакцией правого желудочка

сердца и дыхательной недостаточностью (промежуточный риск осложнений) в отсроченном периоде, может быть эффективной и безопасной методикой реканализации тромбированных сосудов. ТЛТ сопровождалась быстрым уменьшением дыхательной недостаточности, стабилизацией состояния и гемодинамики, снижением обструкции легочной артерии и давления в ней, редукцией признаков ТГВ.

Применение отечественного тромболитического препарата неиммунотенной стафилокиназы Фортелизин с учетом проведенных исследований и описанного случая представляется удачным примером импортозамещения в медицине.



Поступила / Received 29.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2024
Принята в печать / Accepted 14.03.2024

Список литературы / References

- Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of pulmonary embolism. *Presse Med.* 2015;44(12 Pt 2):e385–391. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.10.007>.
- Семиголовский НЮ, Титков ЮС, Гайденов ГВ. Новое в интенсивной терапии тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. В: *Материалы IV съезда анестезиологов и реаниматологов России: тезисы докладов*, Москва, июнь 1994 г. М.; 1994. С. 267.
- Гайденов ГВ, Лосев НА, Семиголовский НЮ. *Способ лечения тромбоэмболии легочной артерии. Патент RU 2224525 C1, 27.02.2004.* Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2224525C1_20040227.
- Van Haren FMP, Page C, Laffey JG, Artigas A, Camprubi-Rimblas M, Nunes Q et al. Nebulised heparin as a treatment for COVID-19: scientific rationale and a call for randomised evidence. *Crit Care.* 2020;24(1):454. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03148-2>.
- Van Haren FMP, Laffey JG, Artigas A, Page C, Schultz MJ, Cosgrave D et al. Can nebulised HepArin Reduce morTality and time to Extubation in patients with COVID-19 Requiring invasive ventilation Meta-Trial (CHARTER-MT): Protocol and statistical analysis plan for an investigator-initiated international meta-trial of prospective randomised clinical studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3272–3287. <https://doi.org/10.1111/bcp.15253>.
- Bertanha M, Rodrigues LDS, Mellucci Filho PL, Moroz A, Pardini MIMC, Sobreira ML et al. Nebulized enriched heparin to treat no critical patients with Sars-Cov-2: Triple-blind clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(51):e28288. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028288>.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033–3069. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
- Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, Heffner AC, Hoyte CO, Orkin AM et al. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132(18 Suppl. 2):S501–518. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000264>.
- Wiener RS, Ouellette DR, Diamond E, Fan VS, Maurer JR, Mularski RA et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians policy statement: the Choosing Wisely top five list in adult pulmonary medicine. *Chest.* 2014;145(6):1383–1391. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0670>.
- Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):226–241. <https://doi.org/10.1002/ehfj.478>.
- Méan M, Tritschler T, Limacher A, Breault S, Rodondi N, Aujesky D, Qanadli SD. Association between computed tomography obstruction index and mortality in elderly patients with acute pulmonary embolism: A prospective validation study. *PLoS ONE.* 2017;12(6):e0179224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179224>.
- Daley MJ, Murthy MS, Peterson EJ. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(2):57–66. <https://doi.org/10.1177/2042098615572333>.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>.
- Verstraete M. Third-generation thrombolytic drugs. *Am J Med.* 2000;109(1):52–58. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00380-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00380-6).
- Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, Shamalov NA, Semenov MP, Gerasimets EA et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4–5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):721–728. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6).
- Кириенко АИ, Яровая ЕБ, Куценко ВА, Орловский АА, Иванов СВ, Семенов МП и др. Неиммунотенная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА: протокол многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования ФОРПЕ. *Флебология.* 2022;16(2):114–121. <https://doi.org/10.17116/flebo202216021114>.
- Kiriienko AI, Yarovaia EB, Kutsenko VA, Orlovsky AA, Ivanov SV, Semenov MP et al. Non-Immunogenic Staphylokinase vs Alteplase in Patients with Massive Pulmonary Embolism: the Protocol of a Multiple-Center Open-Label Randomized Trial FORPE. *Flebologiya.* 2022;16(2):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo202216021114>.
- Черепанова НА, Муллова ИС, Павлова ТВ, Эрлих АД, Барбараш ОЛ, Бернс СА и др. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(3):401–407. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-06-11>.
- Cherepanova NA, Mullova IS, Pavlova TV, Erlikh AD, Barbarash OL, Berns SA et al. Thrombolytic therapy in treatment in patients with pulmonary embolism not high-risk: SIRENA registry data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(3):401–407. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-06-11>.
- Володюхин МЮ, Хасанова ДР, Тимченко ЛВ, Подшивалов ИА, Телятник ЮА, Демин ТВ и др. Опыт многоцентрового применения препарата Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии острого ишемического инсульта в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(6):72–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312306172>.
- Volodyukhin MYu, Khasanova DR, Timchenko LV, Podshivalov IA, Telyatnik YuA, Demin TV et al. Multicenter experience of using Fortelyzin during staged reperfusion therapy of acute ischemic stroke in anterior circulation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(6):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312306172>.
- Mican J, Toul M, Bednar D, Damborsky J. Structural Biology and Protein Engineering of Thrombolytics. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:917–938. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.06.023>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Ю. Семиголовский

Написание текста – Н.Ю. Семиголовский, С.Н. Семиголовский

Сбор и обработка материала – Д.С. Салыгина, М.С. Данилов

Обзор литературы – Н.Ю. Семиголовский, С.Н. Семиголовский

Анализ материала – И.С. Симулис, А.В. Светликов

Редактирование – И.С. Симулис, А.В. Светликов

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Ю. Семиголовский, И.С. Симулис

Contribution of authors:

Concept of the article – Nikita Yu. Semigolovskii

Text development – Nikita Yu. Semigolovskii, Savva N. Semigolovskii

Collection and processing of material – Darya S. Salygina, Mark S. Danilov

Literature review – Nikita Yu. Semigolovskii, Savva N. Semigolovskii

Material analysis – Ionas S. Simutis, Alexei V. Svetlikov

Editing – Ionas S. Simutis, Alexei V. Svetlikov

Approval of the final version of the article – Nikita Yu. Semigolovskii, Ionas S. Simutis

Информация об авторах:

Семиголовский Никита Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач отделения реанимации и интенсивной терапии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; AuthorID: 432950; SPIN-код: 7086-7666; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Симулис Ионас Стасис, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, врач – анестезиолог-реаниматолог, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015 Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>; simutis@mail.ru

Салыгина Дарья Сергеевна, старший ординатор отделения реанимации и интенсивной терапии, врач – анестезиолог-реаниматолог, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-4750-847X>

Данилов Марк Самуилович, к.м.н., анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015 Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Светликов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; заведующий отделением сосудистой хирургии им. Т. Топпера, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8652-8778>

Семиголовский Савва Никитович, врач-хирург, сосудистый хирург Многопрофильной клиники имени Н.И. Пирогова, Научно-исследовательский лечебный центр «Деома»; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, д. 49–51; <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>; semigolovski@yandex.ru

Information about the authors:

Nikita Yu. Semigolovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Doctor of the Department of Resuscitation and Intensive Care, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Ionas S. Simutis, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Anesthesiologist-Resuscitator, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care named after V.L. Vanevsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>; simutis@mail.ru

Darya S. Salygina, Senior Resident of Department of Resuscitation and Intensive Care, Anesthesiologist-Resuscitator, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4750-847X>

Mark S. Danilov, Cand. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator of Department of Resuscitation and Intensive Care, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care named after V.L. Vanevsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Alexei V. Svetlikov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Head of the Department of Vascular Surgery named after T. Topper, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8652-8778>

Savva N. Semigolovskii, Surgeon, Vascular Surgeon, Scientific Research Medical Center "Deoma"; 49–51, Bolshoy Ave., Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199178, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>; semigolovski@yandex.ru

Клиническая значимость открытого овального окна у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

А.В. Павлова, <https://orcid.org/0000-0001-6151-6412>, anastasiya_pavlova_96@inbox.ru

Клинический кардиологический диспансер; 614002, Россия, Пермь, ул. Сибирская, д. 84

Резюме

Феномен открытого овального окна у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) увеличивает риск развития ишемического инсульта. Клиническую значимость данного явления следует учитывать для определения диагностического алгоритма, тактики ведения и выбора вторичной профилактики, поскольку прогноз пациента с ТЭЛА не только зависит от вероятности развития рецидива ТЭЛА, формирования хронической легочной гипертензии, но и связан с повышенным риском ишемического инсульта по механизму парадоксальной эмболии в связи с наличием открытого овального окна, через которое происходит миграция венозного тромба в результате работы внутрисердечного право-левого шунта. Цель научного обзора – повысить осведомленность о проблеме ишемического инсульта у пациентов с ТЭЛА. Представлены результаты исследований и регистров, в которых отражено, что наличие открытого овального окна повышает риск развития ишемического инсульта у пациентов с ТЭЛА. Ишемический инсульт может произойти в течение 2–22 дней после развития клиники ТЭЛА, также его риск сохраняется в течение года. Неинвазивная транскраниальная доплерография рекомендована для диагностики на первом этапе по идентификации право-левого шунта и является высокочувствительным методом (95–98%). Чреспищеводную эхокардиографию следует рассматривать как второй этап диагностики. Проведение тромболитической терапии или хирургической тромбэкстракции улучшает прогноз для данной категории пациентов. Учитывая возможность проведения тромболитической терапии в период до 14 дней для пациентов с ТЭЛА, ее применение при развитии ишемического инсульта становится возможной опцией для улучшения прогноза. Стратегия выбора проведения вторичной профилактики важна, поскольку пациенты имеют повышенный риск развития рецидива.

Ключевые слова: ишемический инсульт, право-левый шунт, парадоксальная эмболия, транскраниальная доплерография, тромболитическая терапия

Для цитирования: Павлова АВ. Клиническая значимость открытого овального окна у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. *Медицинский совет*. 2024;18(6):212–216. <https://doi.org/10.21518/ms2024-012>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical significance of a patent foramen ovale in patients with pulmonary embolism

Anastasiya V. Pavlova, <https://orcid.org/0000-0001-6151-6412>, anastasiya_pavlova_96@inbox.ru

Clinical Cardiology Dispensary; 84, Sibirskaya St., Perm, 614002, Russia

Abstract

The phenomenon of a patent foramen ovale in patients with pulmonary embolism increases the risk of ischemic stroke. The clinical significance of this phenomenon should be taken into account to determine the diagnostic algorithm, management tactics and choice of secondary prevention. The prognosis of a patient with pulmonary embolism depends not only on the likelihood of recurrent pulmonary embolism, the formation of chronic pulmonary hypertension, but is also associated with an increased risk of ischemic stroke through the mechanism of paradoxical embolism due to the presence of a patent foramen ovale. A venous thrombus migrates through the patent foramen ovale as a result of the operation of an intracardiac right-left shunt. The purpose of the scientific review is to raise awareness of the problem of ischemic stroke in patients with pulmonary embolism. The results of studies and registries are presented, which reflect that the presence of patent foramen ovale increases the risk of developing ischemic stroke in patients with pulmonary embolism. Ischemic stroke can occur within 2–22 days after the onset of a pulmonary embolism clinic, and the risk of ischemic stroke remains within a year. Non-invasive transcranial dopplerography is recommended for diagnosis at the first stage of identification of the right-to-left shunt and is highly sensitive method (95–98%). Transesophageal echocardiography should be considered for the second stage of diagnosis. Thrombolytic therapy or surgical thrombectomy improves the prognosis for this category of patients. Thrombolytic therapy may be given for up to 14 days in patients with pulmonary embolism. The use of thrombolytic therapy in the development of ischemic stroke becomes a possible option to improve the prognosis patients. The choice strategy for secondary prevention is important because patients have an increased risk of relapse.

Keywords: ischemic stroke, right-left shunt, paradoxical embolism, transcranial dopplerography, thrombolytic therapy

For citation: Pavlova AV. Clinical significance of a patent foramen ovale in patients with pulmonary embolism. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):212–216. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-012>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является достаточно частым и потенциально опасным для жизни заболеванием. Неблагоприятный прогноз пациента с ТЭЛА обусловлен ее рецидивирующим характером, формированием хронической легочной гипертензии, а также малоизученным повышением риска развития ишемического инсульта (ИИ) по механизму парадоксальной эмболии в связи с наличием открытого овального окна (ООО) [1–5], что дополнительно провоцируется легочной гипертензией. По результатам крупного проспективного исследования пациентов с острой симптомной ТЭЛА присутствие феномена ООО ассоциировано практически с 4-кратным увеличением риска развития инсульта. Так, в общей группе пациентов с ТЭЛА частота инсульта равнялась 7,6%, среди пациентов без ООО – 5,5%, а при его наличии – 21,4% [6].

Анализ регистра пациентов с венозной тромбоэмболией RIETE продемонстрировал, что пациенты с ООО имели в 9 раз более высокий риск развития ИИ, при этом большинство из церебральных катастроф были диагностированы на ранней стадии антикоагулянтной терапии. Также неожиданно было установлено, что у пациентов с ООО частота рецидивов ТЭЛА выше, чем без него [7]. Обнаруженная негативная взаимосвязь диктует необходимость изучения данного малоисследованного вопроса с целью определения диагностического алгоритма, тактики ведения рассматриваемой категории пациентов, а также выбора подходов к вторичной профилактике. Таким образом, нельзя недооценивать клиническую значимость ООО у пациентов с ТЭЛА, его обнаружение в первые дни госпитализации с ТЭЛА имеет важное клиническое значение, так как терапевтические цели должны включать предупреждение не только рецидива ТЭЛА, но и ИИ. В данной работе проведен анализ публикаций, представленных в базе данных PubMed и посвященных вопросам ИИ у пациентов с ТЭЛА.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО КАК ПРИЧИНА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Частота ООО в общей популяции оценивается в 15–35% [8] и при отсутствии клиники парадоксальной эмболии рассматривается как аномалия, не требующая вмешательства. По данным популяционного исследования M.R. Di Tullio et al., наличие ООО не повышало риск клинического инсульта или скрытых инфарктов головного мозга при наблюдении за первоначально бессимптомными лицами с ООО или без него при медиане длительности наблюдения 11 лет [9]. Несмотря на то что другое проспективное исследование не выявило значения ООО как независимого фактора риска ИИ [10], ряд других исследований продемонстрировали связь между ООО и криптогенным инсультом [11–14]. Поэтому у пациентов с ИИ, а также венозным тромбозом, ТЭЛА (что ассоциировано с повышением давления в правых камерах) наличие ООО требует дополнительного внимания.

Наиболее значимым патофизиологическим механизмом развития ИИ у пациента с тромбозом вен является феномен парадоксальной эмболии, что обеспечивает прохождение венозного тромба через ООО в систему артериального кровообращения [15]. При этом в четырех исследованиях установлена статистическая значимость между риском развития ИИ и ООО высокого эмбологического риска [2–5].

Временным окном для развития ИИ является промежуток в 2–22 дня после развития клиники ТЭЛА. Отдаленный прогноз повторных церебральных ишемических событий (ИИ и бессимптомный инфаркт) в течение 12-месячного периода наблюдения пациентов с ТЭЛА на антикоагулянтной терапии оценили D. Vindiš et al. Исходно пациентам с острой ТЭЛА ($n = 78$) была выполнена контрастная чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ), ООО диагностировано у 39,7%. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ишемическое поражение головного мозга (ИПГМ) выявлено у 50% пациентов общей группы, сравнение подгрупп пациентов в зависимости от наличия ООО не влияло на частоту ИПГМ ($p = 0,063$). Однако представляется интересным, что через 12 мес. по результатам повторной МРТ в группе с впервые выявленным ИПГМ количество пациентов с ООО было значительно больше, чем в группе без ООО (ИПГМ) – 7 (33,3%) против 2 (5,4%), $p = 0,008$. По результатам этого исследования ООО идентифицировано как независимый предиктор ИПГМ: отношение шансов 4,6; 95%-й доверительный интервал 1,6–47,4, $p = 0,008$ [4].

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФЕНОМЕНА ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА, ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В остром периоде ТЭЛА, когда давление в правых камерах максимально, ООО выявляется в 13% случаев [16]. Ожидается, что ТЭЛА высокого и промежуточного риска ассоциирована с более высокой легочной гипертензией, что способствует возникновению внутрисердечного право-левого шунта (преимущественно ООО) с миграцией венозного тромба через шунт и парадоксальной системной эмболии, в том числе ИПГМ. В настоящее время имеется работа, показавшая, что у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска частота ИПГМ, связанного с ООО, достигает 17% [1]. Аналогичные исследования по оценке частоты ИПГМ у пациентов с ТЭЛА высокого и очень высокого риска нам не встретились, что можно объяснить тяжестью состояния пациентов, высокой летальностью [17].

Представляет интерес работа K.U. Lio et al. [18], в которой проведен анализ 29 случаев развития ТЭЛА высокого риска в сочетании с ИИ. Выборка представлена 10 мужчинами и 19 женщинами в возрасте от 29 до 81 года (в среднем $56,1 \pm 13,5$ года). ООО диагностировано в 90% случаев, преимущественно при ЧП-ЭхоКГ, что отражает важность углубленного поиска право-левого шунта у пациентов с ТЭЛА.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА КАК ПРИЧИНЫ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Неинвазивная транскраниальная доплерография является высокочувствительным (95–98%) методом диагностики право-левого шунта [19, 20]. При этом она не позволяет верифицировать иные потенциальные источники сердечных и аортальных эмболий, но должна рассматриваться в виде первого этапа диагностики право-левого шунта [21, 22].

ЧП-ЭхоКГ в настоящее время считается золотым стандартом для диагностики ООС, однако данное исследование является инвазивным, его чувствительность и специфичность, равные 88%, сохраняют вероятность ошибочных ложноотрицательных или ложноположительных результатов у каждого 10-го пациента [23, 24]. Оптимально использование ЧП-ЭхоКГ в качестве второго диагностического этапа, который также позволяет оценить размеры ООС, потенциальный риск повторных эмболических событий. Предполагаемые маркеры риска, выявленные по данным ЧП-ЭхоКГ, включают больший размер ООС, наличие гипертонической перегородки, функционирование в покое право-левого шунта [25, 26].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Согласно действующим клиническим рекомендациям, пациентам очень высокого риска показано выполнение системной тромболитической терапии (ТЛТ), если риск кровотечения считается приемлемым [27]. Современное лечение ИИ в острейшем периоде также подразумевает ее проведение [28]. С учетом длительного временного интервала (до 14 дней) [27] применение ТЛТ при развитии ИИ становится возможной опцией для улучшения прогноза у пациентов с ТЭЛА.

Для оценки стратегий лечения при сочетании ТЭЛА и ИИ/ИПГМ требуются рандомизированные клинические исследования, проведение которых достаточно затруднительно из-за сложности набора пациентов и широкого спектра вмешательств. Однако в настоящее время уже имеется возможность обобщения клинических наблюдений. Так, в исследовании С.А. Мехрякова и др. [21], несмотря на современную терапию, которая включала ТЛТ (40%), монотерапию антикоагулянтами (36%), открытую (16%) и чрескожную (8%) тромбэктомия, летальность пациентов с ТЭЛА и ИИ составила 31%. Важно отметить, что пациенты в группе более агрессивной терапии в виде тромболиза, хирургической тромбэктомии имели наиболее благоприятный исход. Госпитальная выживаемость равнялась 90% при проведении ТЛТ, 100% – при хирургической тромбэктомии против 50% – при монотерапии антикоагулянтами [22].

О проведении одновременного тромболиза на двух разных и удаленных сосудистых территориях в литературе сообщалось немного [29, 30]. Протоколы ТЛТ

отличаются дозировкой и продолжительностью введения. По причине отсутствия систематизированных данных в этом вопросе следует применять индивидуальный подход в зависимости от тяжести состояния и гемодинамического статуса пациента.

В случае развития ИИ у пациента с острой ТЭЛА существует риск геморрагической трансформации на фоне лечебной дозы антикоагулянтной терапии. Остается малоизученным вопрос, насколько безопасно начинать ее сразу после внутривенного введения тромболитика, а также если лечение пациентов с ИИ после ТЛТ антикоагулянтными препаратами в течение 24 ч небезопасно, насколько безопасно для течения ТЭЛА откладывать антикоагулянтную терапию на 24 ч после введения ТЛТ.

Возможно рассмотреть 3 стратегии лечения ИИ и ТЭЛА одновременно в анализе клинических случаев:

- 1) ТЛТ и гепарин через 24 ч [30, 31];
- 2) ТЛТ и кава-фильтр и через 24 ч внутривенно гепарин [32];
- 3) ТЛТ и сразу внутривенно гепарин.

У всех трех пациентов были хорошие результаты [33]. Большинство пациентов, перенесших внутривенную ТЛТ, ждали 24 ч, чтобы начать инфузию нефракционированного гепарина для лечения ТЭЛА, что является наиболее распространенным терапевтическим подходом (64,7%), согласно обзору F.G. Saleh Velez и J.G. Ortiz Garcia. У одного пациента было внутримозговое кровоизлияние как осложнение после механической тромбэктомии. Большинство пациентов лечили только внутривенным гепарином, несмотря на низкий уровень NIHSS (шкала инсульта Национального института здоровья), что свидетельствует о низком риске геморрагической трансформации для ТЛТ [34]. Также установлено, что инициирование антикоагулянтной терапии позднее 24 ч от ТЭЛА приводит к увеличению смертности в 3 раза [35].

Дополнительной перспективной опцией лечения при развитии парадоксальной эмболии у пациента с ТЭЛА и ООС высокого риска является имплантация окклюдера, что отражено в рекомендациях по ведению пациентов с ООС и ИИ [29]. Согласно результатам метаанализа, закрытие ООС связано со снижением частоты повторных инсультов по сравнению с медикаментозной терапией. Следует отметить, что снижение риска было значительным у пациентов с характеристиками ООС высокого риска (аневризма межпредсердной перегородки, большой размер шунта) в сравнении с пациентами низкого риска [36]. В исследовании RESPECT в долгосрочном периоде наблюдения (в течение около 5,9 года) после закрытия ООС авторы обнаружили значительное снижение относительного риска инсульта – на 45% [37]. Также в исследованиях CLOSE и Gore REDUCE сообщили о значительном снижении частоты повторных инсультов при закрытии ООС окклюдером по сравнению с антиагрегантной терапией [38].

Важность подбора программы вторичной профилактики определяется повышенным риском рецидива. Так, повторные цереброваскулярные события у пролеченных пациентов с парадоксальной эмболией встречаются достаточно часто – до 15%, а время их возникновения не

ограничивается ранним периодом после индексного события. Долгосрочное наблюдение (в течение 15,4 года, интервал 11,2–25,9 года) выявило повышенный риск возникновения повторных цереброваскулярных событий в течение всего длительного периода наблюдения [39]. Однако более чем у 1/3 этих пациентов наряду с ООО выявляются дополнительные потенциальные причины рецидива ИИ [40]. Данные пациенты имеют устойчивый риск рецидива, требующий пожизненной защиты, что следует учитывать при разработке индивидуальных терапевтических стратегий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты с ТЭЛА имеют повышенный риск развития ИИ/ИПГМ за счет механизма парадоксальной эмболии на фоне функционирующего право-левого

шунта (преимущественно ООО). У пациентов с ТЭЛА транскраниальная доплерография может быть рассмотрена как экспресс-диагностика для выявления ООО, формирования группы риска по развитию ИИ/ИПГМ с дальнейшим установлением показаний для ЧП-ЭхоКГ, нейровизуализации. Применение ТЛТ, тромбэктомия должны рассматриваться у пациентов с ТЭЛА и ИИ с учетом сочетания риска повторных эмболических и геморрагических событий на основании командного решения. Продленная антикоагулянтная терапия, решение вопроса о закрытии ООО, поиск альтернативных, потенциальных причин развития инсульта – задачи, которые необходимо решить при продленном наблюдении пациентов с ТЭЛА и ИИ.



Поступила / Received 15.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.11.2023

Принята в печать / Accepted 20.11.2023

Список литературы / References

- Doyen D, Castellani M, Moceri P, Chiche O, Lazdunski R, Bertora D et al. Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism. *Chest*. 2014;146(4):967–973. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0100>.
- Goliszek S, Wiśniewska M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Ciużyński M, Kostrubiec M et al. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb Res*. 2014;134(5):1052–1056. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.09.013>.
- Clergeau MR, Hamon M, Morello R, Saloux E, Viader F, Hamon M. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: a prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke*. 2009;40(12):3758–3762. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.559898>.
- Vindiš D, Hutyra M, Šaňák D, Král M, Čecháková E, Littnerová S et al. Patent Foramen Ovale and the Risk of Cerebral Infarcts in Acute Pulmonary Embolism-A Prospective Observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(2):357–364. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.004>.
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97(19):1946–1951. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.19.1946>.
- Le Moigne E, Timsit S, Ben Salem D, Didier R, Jobic Y, Paleiron N et al. Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(11):756–763. <https://doi.org/10.7326/M18-3485>.
- Lacut K, Le Moigne E, Couturaud F, Font C, Vázquez FJ, Cañas I et al. Outcomes in patients with acute pulmonary embolism and patent foramen ovale: Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2021;202:59–66. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.03.005>.
- Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):921–964. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.009>.
- Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, Elkind MS, Rundek T, Yoshita M et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):35–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.064>.
- Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):440–445. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.044>.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172–1179. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.8.1172>.
- Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2262–2268. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071422>.
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318(18):1148–1152. <https://doi.org/10.1056/NEJM19880503181802>.
- Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med*. 1992;117(6):461–465. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-6-461>.
- Schwamm LH, Jaff MR, Dyer KS, Gonzalez RG, Huck AE. Case 13-2016 – A 49-Year-Old Woman with Sudden Hemiplegia and Aphasia during a Transatlantic Flight. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1671–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpc1501151>.
- Stulz P, Schläpfer R, Feer R, Habicht J, Grädel E. Decision making in the surgical treatment of massive pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8(4):188–193. [https://doi.org/10.1016/1010-7940\(94\)90113-9](https://doi.org/10.1016/1010-7940(94)90113-9).
- Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci*. 2012;8(6):957–969. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.32402>.
- Lio KU, Jiménez D, Moores L, Rali P. Clinical conundrum: concomitant high-risk pulmonary embolism and acute ischemic stroke. *Emerg Radiol*. 2020;27(4):433–439. <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01772-7>.
- Nygren AT, Jogestrand T. Detection of patent foramen ovale by transcranial Doppler and carotid duplex ultrasonography: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Clin Physiol*. 1998;18(4):327–330. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2281.1998.00106.x>.
- Pristipino C, Anzola GP, Ballerini L, Bartorelli A, Cecconi M, Chessa M et al. Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a collaborative, multidisciplinary, position paper: executive summary. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(1):122–129. <https://doi.org/10.1002/ccd.24693>.
- Мехряков СА, Кулеш АА, Покаленко ЕА, Сыромятникова ЛИ, Куликова СП, Дробаха ВЕ и др. Феномен парадоксальной эмболии у пациентов с эмболическим криптогенным инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):13–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-13-21>.
- Mekhryakov SA, Kulesh AA, Pokalenko EA, Syromyatnikova LI, Kulikova SP, Drobakha VE et al. The Paradoxical Embolism Phenomenon in Patients with Embolic Cryptogenic Stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):13–21. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-1-13-21>.
- Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciarella P et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3182–3195. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649>.
- Mojadidi MK, Bogush N, Caceres JD, Msaouel P, Tobis JM. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a meta-analysis. *Echocardiography*. 2014;31(6):752–758. <https://doi.org/10.1111/echo.12462>.
- Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, Msaouel P, Zaman MO, Gevorgyan R, Tobis JM. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiography*. 2014;31(9):1036–1048. <https://doi.org/10.1111/echo.12583>.
- Telman G, Yalovetsky S, Kouperberg E, Sprecher E, Lorber A, Yarnitsky D. Size of PFO and amount of microembolic signals in patients with ischaemic stroke or TIA. *Eur J Neurol*. 2008;15(9):969–972. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02232.x>.
- Kobayashi K, Iguchi Y, Kimura K, Okada Y, Terasawa Y, Matsumoto N et al. Contrast transcranial Doppler can diagnose large patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(3):230–234. <https://doi.org/10.1159/000196820>.
- Панченко ЕП, Балахонова ТВ, Данилов НМ, Комаров АЛ, Кропачева ЕС, Саидова МА и др. Диагностика и лечение тромбозии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1(4):44–77. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>.

- Panchenko EP, Balahonova TV, Danilov NM, Komarov AL, Kropachyova ES, Saidova MA et al. Diagnosis and management of pulmonary embolism Eurasian Association of Cardiology (EAC) clinical practice guidelines (2021). *Eurasian Heart Journal*. 2021;(1):44–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>.
28. Акижигитов РГ, Алеян БГ, Алферова ВВ, Белкин АА, Беляева ИА, Бойцов СА и др. *Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. 260 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2.
 29. Omar HR, Huang C, Miller JH, Mangar D, Kabemba A, Camporesi EM. Simultaneous pulmonary embolism and cerebrovascular stroke. *Herz*. 2013;38(8):884–886. <https://doi.org/10.1007/s00059-013-3782-6>.
 30. Pelletier M, Bugeaud R, Ibrahim R, Morency G, Kouz S. Successful thrombolysis of a stroke with a pulmonary embolism in a young woman. *J Emerg Med*. 2010;39(4):443–448. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2009.02.033>.
 31. Allport LE, Butcher KS. Thrombolysis for concomitant acute stroke and pulmonary embolism. *J Clin Neurosci*. 2008;15(8):917–920. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.03.026>.
 32. Pavesi PC, Pedone C, Crisci M, Piacentini A, Fulvi M, Di Pasquale G. Concomitant submassive pulmonary embolism and paradoxical embolic stroke after a long flight: which is the optimal treatment? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(10):1070–1073. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328306f2ea>.
 33. Belvis R, Masjuan J, García-Barragán N, Cocho D, Martí-Fàbregas J, Santamaría A et al. Stroke and pulmonary thromboembolism after a long flight. *Eur J Neurol*. 2005;12(9):732–734. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01070.x>.
 34. Saleh Velez FG, Ortiz Garcia JG. Management dilemmas in acute ischemic stroke and concomitant acute pulmonary embolism: Case series and literature review. *eNeurologicalSci*. 2021;23:100341. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100341>.
 35. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest*. 2010;137(6):1382–1390. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0959>.
 36. Garg A, Thawabi M, Rout A, Sossou C, Cohen M, Kostis JB. Recurrent Stroke Reduction with Patent Foramen Ovale Closure versus Medical Therapy Based on Patent Foramen Ovale Characteristics: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology*. 2019;144(1-2):40–49. <https://doi.org/10.1159/000500501>.
 37. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1022–1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610057>.
 38. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtaouf L et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1011–1021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705915>.
 39. Fischer D, Gardiwal A, Haentjes J, Klein G, Meyer GP, Drexler H et al. Sustained risk of recurrent thromboembolic events in patients with patent foramen ovale and paradoxical embolism: long-term follow-up over more than 15 years. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(4):297–303. <https://doi.org/10.1007/s00392-011-0392-2>.
 40. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009;40(7):2349–2355. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547828>.

Информация об авторе:

Павлова Анастасия Васильевна, врач-кардиолог, Клинический кардиологический диспансер; 614002, Россия, Пермь, ул. Сибирская, д. 84; anastasiya_pavlova_96@inbox.ru

Information about the author:

Anastasiya V. Pavlova, Cardiologist, Clinical Cardiology Dispensary; 84, Sibirskaya St., Perm, 614002, Russia; anastasiya_pavlova_96@inbox.ru

Метаболическая активность микробиоты толстой кишки у пациентов с ожирением (пилотное исследование)

Т.С. Душина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

Л.А. Суплотова, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

С.М. Кляшев, <https://orcid.org/0000-0001-7739-3859>, tsma.ks@yandex.ru

Н.Н. Федосеева, <https://orcid.org/0009-0005-3397-9264>, nataly.fed@mail.ru

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Введение. Глобальное экономическое и социальное бремя ожирения требует четкого понимания причин и основных факторов, способствующих его развитию, что позволит разработать и эффективно реализовать потенциальные терапевтические пути для непосредственного воздействия на патологию. В последнее время в патогенезе ожирения все большее значение придается состоянию и разнообразию кишечной микробиоты, основное взаимодействие которой с человеком осуществляется через короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – биологически активные вещества, образующиеся при анаэробной ферментации неперевариваемых углеводов.

Цель. Оценить метаболическую активность микробиоты толстой кишки по количеству и доле уровней короткоцепочечных жирных кислот у молодых пациентов с ожирением с учетом степени ожирения в сравнении со здоровыми лицами.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 87 пациентов с ожирением и 31 человек с нормальной массой тела. Все участники исследования соответствовали критериям включения и подписали информированное согласие. Помимо заполнения анкеты, специально разработанной под цели и задачи данного исследования, проведены антропометрические измерения и определен уровень КЦЖК в фекалиях методом газожидкостной хроматографии на оборудовании «Хромос» ГХ-1000 в независимой лаборатории INVITRO.

Результаты. У молодых пациентов с ожирением отмечается более высокая концентрация КЦЖК и изоформ КЦЖК в фекалиях, по сравнению со здоровыми лицами, при этом статистически значимо выше в группе пациентов с ИМТ более 40 кг/м². Доля ацетата была статистически значимо выше в группе пациентов с нормальным весом, в то время как доля пропионата была выше в группе пациентов с ожирением. В отношении доли бутирата статистических различий получено не было. Кроме того, были выявлены ассоциации КЦЖК с антропометрическими параметрами.

Выводы. Результаты исследования подтверждают возможную роль КЦЖК в патогенезе ожирения.

Ключевые слова: короткоцепочечные жирные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты с разветвленной цепью, уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота

Для цитирования: Душина ТС, Суплотова ЛА, Кляшев СМ, Федосеева НН. Метаболическая активность микробиоты толстой кишки у пациентов с ожирением (пилотное исследование). *Медицинский совет.* 2024;18(6):217–225. <https://doi.org/10.21518/ms2024-136>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic activity of the colon microbiota in patients with obesity (pilot research)

Tatyana S. Dushina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>, dr.dushina@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Sergey M. Klyashev, <https://orcid.org/0000-0001-7739-3859>, tsma.ks@yandex.ru

Natalia N. Fedoseeva, <https://orcid.org/0009-0005-3397-9264>, nataly.fed@mail.ru

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Introduction. The global economic and social burden of obesity requires a clear understanding of the causes and underlying factors contributing to its development which will allow to develop and implement effectively the potential therapeutic pathways to direct influence on the pathology.

Recently, in the pathogenesis of obesity, great attention is paid to the state and diversity of the intestinal microbiota, its main interaction with men is performed through short-chain fatty acids (SCFAs) – biologically active substances being formed during the anaerobic fermentation of indigestible carbohydrates.

Aim. To assess the metabolic activity of the colon microbiota, in terms of quantity and proportion of short-chain fatty acid levels in young obese patients taking into account the degree of obesity in comparison with healthy individuals.

Materials and methods. 87 obese patients and 31 subjects with the normal body weight were included in the study. All study participants met the inclusion criteria and signed the informed consent.

In addition to filling out a questionnaire specially designed for the goals and objectives of this study, anthropometric measurements were carried out and the level of SCFAs in feces was determined with the help of gas-liquid chromatography using Chromos GC-1000 equipment in the independent INVITRO laboratory.

Results. Young obese patients have a higher concentration of SCFAs and SCFA isoforms in feces compared to healthy individuals, while it is statistically significantly higher in the group of patients with BMI more than 40 kg/m². The proportion of acetate was statistically significantly higher in the normal weight group, while the proportion of propionate was higher in the obese group. No statistical differences were found regarding the proportion of butyrate. In addition, the associations of SCFAs with anthropometric parameters were identified.

Conclusion. The results of the study confirm the possible role of SCFA in in pathogenesis of obesity.

Keywords: short-chain fatty acids, branched short-chain fatty acids, acetic acid (acetate), propionic acid (propionate), butyric acid (butyrate)

For citation: Dushina TS, Suplotova LA, Klyashev SM, Fedoseeva NN. Metabolic activity of the colon microbiota in patients with obesity (pilot research). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):217–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-136>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения принимает характер эпидемии. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение представляет собой состояние, характеризующееся аномальным или чрезмерным накоплением жира, которое может привести к ухудшению здоровья (WHO). По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. ожирением будут страдать около 1,12 млрд человек¹. Помимо косметического дефекта, ожирение таит в себе огромную угрозу для человека, значительно повышая риск возникновения таких заболеваний и нарушений, как артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, НАЖБП, артрит, апноэ во сне и некоторые виды рака. Основная масса перечисленных заболеваний является основной причиной смертности во всем мире, что объясняет срочную необходимость в изучении основных механизмов развития ожирения с целью разработки более эффективных методов лечения и профилактики.

Основным этиологическим фактором возникновения ожирения традиционно считают дисбаланс в системе поступления и траты калорий [1], к которому приводит малоподвижный образ жизни, вестернизация питания с превалированием в рационе рафинированных углеводов и трансжиров с одновременным дефицитом пищевых волокон. Данные особенности питания не могут не сказаться на состоянии и разнообразии кишечной микробиоты, которой в последнее время придается все большее значение в патогенезе ожирения. Известно, что, метаболизируя непереваренные пищевые волокна, микроорганизмы толстого кишечника способны синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – вещества, представляющие собой органические линейные карбоновые кислоты, состоящие из алифатической цепи, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, выступающие медиаторами между микробным сообществом и организмом человека. Они принимают участие во многих физиологических процессах жизнедеятельности организма, включая регуляцию обмена веществ, иммунные и воспалительные реакции,

поддержание кишечного гомеостаза, энергетический процесс, антиоксидантные и противораковые действия [2–4].

К основным КЦЖК, образующимся в результате сахаролитической ферментации, относятся уксусная (C2, ацетат), пропионовая (C3, пропионат), масляная (C4, бутират), валериановая (C5, валерат) и капроновая кислоты (C6, капроат). В толстой кишке человека и фекалиях от 90 до 95% КЦЖК приходится на уксусную, пропионовую и масляную кислоты, в приблизительном молярном соотношении 60:20:20 соответственно [5]. Однако существует альтернативный путь синтеза КЦЖК. Так, в случае снижения поступления ферментируемой клетчатки с пищей микроорганизмы толстой кишки начинают ферментировать белки (пептиды) и продукты их метаболизма (незаменимые аминокислоты с разветвленной цепью: валин, лейцин и изолейцин), образуя при этом короткоцепочечные жирные кислоты с разветвленной цепью – иКЦЖК (англ. Branched short chain fatty acids, BSCFA), таких как изовалерат (iC5), изобутират (iC4), и 2-метилбутират 7, а также фенольные и индольные химикаты, аммиак и амины [6, 7]. Протеолитический путь синтеза КЦЖК используется микробиотой кишечника только в менее 1%. На сегодняшний день иКЦЖК изучены недостаточно, но складывается представление об их токсическом действии на кишечник [8], которое, скорее всего, обусловлено воздействием метаболитов, таких как аммиак, фенолы и сероводород, действие которых активно изучается в настоящее время при синдроме раздраженного кишечника, воспалительных заболеваниях кишечника и раке [9, 10].

Недавний метаанализ показал, что среди семи оцениваемых исследований люди с ожирением имели значительно более высокое содержание КЦЖК в фекалиях по сравнению с контрольной группой [11]. Другие исследования показывают, что фекальные КЦЖК отрицательно связаны с ИМТ, окружностью талии и висцеральным ожирением у людей [6, 7, 12]. Таким образом, участие КЦЖК в энергетическом балансе человека неясно и требует дальнейшего изучения.

Цель – оценить метаболическую активность микробиоты толстой кишки по количеству и доле уровней короткоцепочечных жирных кислот у молодых пациентов с ожирением с учетом степени ожирения в сравнении со здоровыми лицами.

¹ World Obesity Atlas. World Obesity Federation; 2022. Available at: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022>.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Университетская многопрофильная клиника ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия.

Время проведения. Апрель 2023 г. – сентябрь 2023 г.

Изучаемые популяции

Изучались две популяции: лица с ожирением (ИМТ 37,2 [34,1; 42,05] кг/м²) и лица с нормальной массой тела (ИМТ 21,9 [20,2; 23,5] кг/м²).

В исследование были включены пациенты, пришедшие на амбулаторный прием.

Критерии включения для больных с ожирением: возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, стабильная масса тела (изменение менее 10% массы тела за 3 мес. до исследования), отсутствие тяжелой соматической патологии.

Критерии включения для лиц группы сравнения: возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²), отсутствие соматической патологии.

Критерии не включения: возраст младше 18 лет и старше 44 лет, хроническая соматическая патология, острые воспалительные заболевания в течение последнего месяца, применение про-, пре-, син-, мета-, анти-биотиков, слабительных препаратов, а также препаратов, влияющих на моторику, за последние 3 мес., вакцинация за последние 6 мес., травмы/оперативные вмешательства за последние 6 мес., злоупотребление алкоголем (потребление в неделю более 70 г этанола у женщин, или 140 г этанола у мужчин), вегетарианство, беременность/лактация.

Дизайн исследования

Проводилось одноцентровое поперечное одномоментное контролируемое исследование.

Методы

Все участники исследования заполняли анкету, специально разработанную под цели и задачи данного проекта. Анкета включала в себя вопросы, касающиеся особенностей динамики массы тела, питания, наличия вредных привычек, хронических заболеваний, приема медикаментозных средств. Всем участникам исследования проводилось антропометрическое обследование с измерением веса, роста, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), артериального давления (АД). Проводился расчет ИМТ, который определялся как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м²). Дефициту массы тела соответствовали значения ИМТ менее 18,5 кг/м², нормальной массе тела – 18,5–24,9 кг/м², избыточной массе тела – 25,0–29,9 кг/м², ожирению $\geq 30,0$ кг/м². Значения ИМТ 30,0–34,9 кг/м² соответствовали ожирению I степени, 35,0–39,9 кг/м² – II степени и $\geq 40,0$ кг/м² – III степени (по ВОЗ, 1997 г.).

Забор кала осуществлялся в стерильный контейнер, содержащий специальную ложечку, который каждому пациенту предоставляла исследовательская группа. Для исследования собиралась порция кала естественной

дефекации, с соблюдением асептических условий. Количество КЦЖК в фекалиях определялось методом газожидкостной хроматографии на оборудовании «Хромос» ГХ-1000 в независимой лаборатории INVITRO.

Статистический анализ

Для статистических расчетов был использован пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010, IBM SPSS Statistics 26.0. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и частот (процентов). Количественные переменные описывались с помощью медианы и межквартильного интервала. Анализ взаимосвязей между двумя количественными переменными проводился с использованием корреляционного анализа, с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на заседании от 13.03.2023 г. №113 (выписка из протокола заседания). Участниками было подписано информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 118 человек, из них 87 пациентов с ожирением ИМТ 37,2 [34,1; 42,05] кг/м² и 31 человек – группа сравнения с ИМТ 21,9 [20,2; 23,5] кг/м² (табл. 1). Средний возраст людей группы сравнения составлял 29 [26,0; 34,0] лет, группы ожирения 28 [23,0; 37,0] лет ($p = 0,542$). Группы статистически значимо не отличались по полу ($p = 0,900$) (рис. 1). Пациенты с ожирением в соответствии с классификацией ВОЗ (1997 г.) были распределены на 3 группы с учетом ИМТ: 1-я группа – 29 человек, ИМТ 31,0 [30,5; 34,0] кг/м²; 2-я группа – 30 человек, ИМТ 37,4 [35,8; 38,7] кг/м²; 3-я группа – 28 человек, ИМТ 44,50 [42,15; 47,75] кг/м².

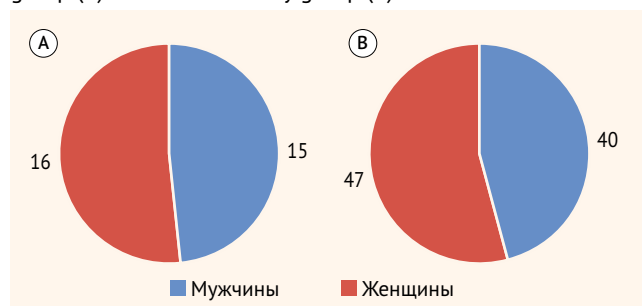
Длительность избыточной массы тела пациентов в группе ожирения составляла в среднем 14 [9; 18] лет. У 32,9% (28 человек) избыточная масса тела наблюдалась с детского возраста. 76,2% участников отмечали наличие

● **Таблица 1.** Антропометрические характеристики пациентов с ожирением и группы сравнения

● **Table 1.** Anthropometric characteristics of obese patients and a comparison group

Антропометрические характеристики	Контроль, n = 31	Ожирение, n = 87	p
Вес (кг), Me [Q1; Q3]	65,0 [58,5; 74,5]	109 [99,0; 125,5]	<0,001
ИМТ (кг/м ²), Me [Q1; Q3]	21,9 [20,2; 23,5]	37,2 [34,1; 42,05]	<0,001
Окружность талии (ОТ, см), Me [Q1; Q3]	76,0 [69,5; 83,0]	111,0 [104,0; 121,5]	<0,001
Окружность бедер (ОБ, см), Me [Q1; Q3]	98,0 [94,5; 100,5]	124,0 [117,0; 131,0]	<0,001
ОТ/ОБ, Me [Q1; Q3]	0,78 [0,73; 0,84]	0,92 [0,83; 0,97]	<0,001

- **Рисунок 1.** Соотношение пациентов по полу в группе сравнения (А) и в группе ожирения (В)
 ● **Figure 1.** The ratio of patients by gender in the comparison group (A) and in the obesity group (B)



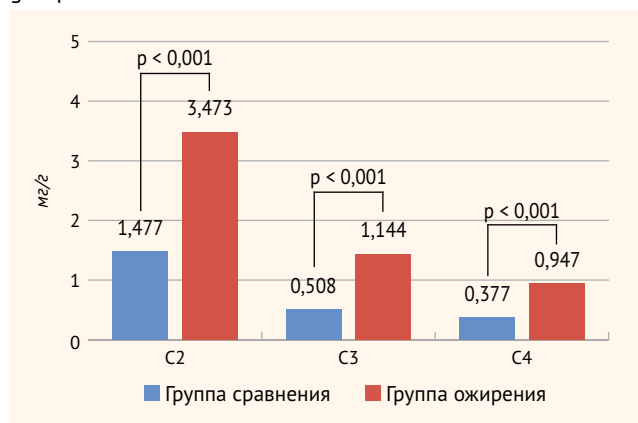
ожирения у ближайших родственников. Участники двух групп статистически значимо не отличались по способу рождения, массе тела при рождении, наличию и продолжительности грудного вскармливания. В обеих группах основная масса участников отметила (74,2% в группе сравнения и 54,7% – в группе ожирения), что в сутки имеют 3–4 основных приема пищи. При этом основной прием пищи у 57 (67,9%) пациентов группы ожирения приходится на вечернее время в отличие от группы сравнения, в которой только 11 (35,5%) человек предпочитают более объемный ужин ($p = 0,002$).

Основные результаты исследования

Концентрация фекальных КЦЖК отображена в табл. 2.

Общее количество КЦЖК, включая их изоформы, было значительно выше у людей с ожирением – 6,733 [4,004; 8,991], чем у людей с нормальным весом, – 2,577 [1,841; 4,168] ($p = 0,001$), при этом наиболее распространенным КЦЖК был ацетат, за которым следовали пропионат и бутират в обеих группах (рис. 2). Общее количество КЦЖК положительно коррелировало с ИМТ ($r = 0,226$, $p = 0,038$), ОТ ($r = 0,330$, $p = 0,002$), ОТ/ОБ ($r = 0,267$, $p = 0,013$), систолическим ($r = 0,316$, $p = 0,003$)

- **Рисунок 2.** Уровень короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с ожирением и группы сравнения
 ● **Figure 2.** SCFA levels in obese patients and a comparison group



и диастолическим ($r = 0,283$, $p = 0,009$) АД, длительностью ожирения ($r = 0,285$, $p = 0,009$).

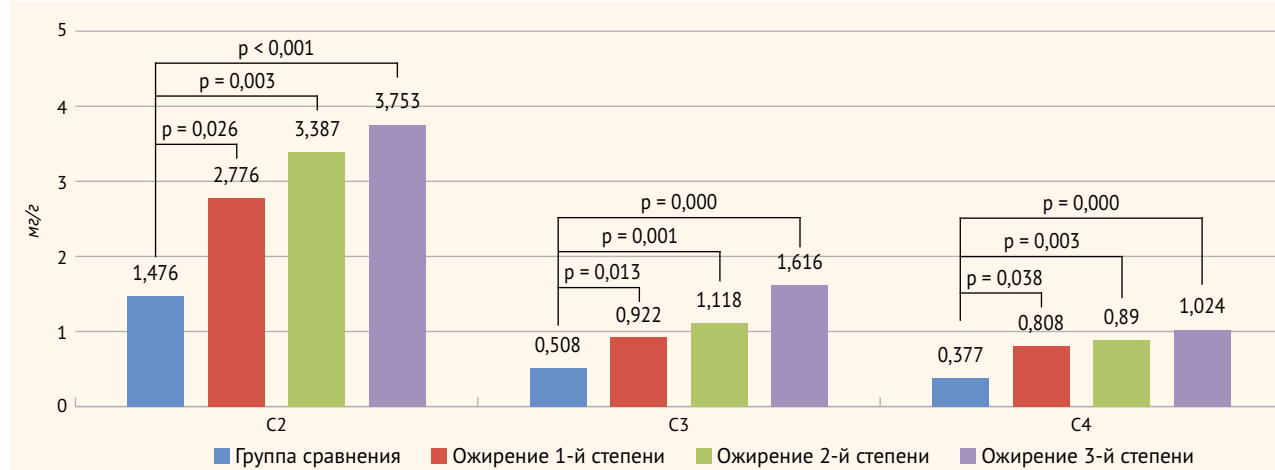
Абсолютный уровень уксусной кислоты (C2) статистически был значимо выше в группе пациентов с ожирением, составляя 3,473 [2,231; 5,078] мг/г против 1,477 [1,150; 2,338] мг/г в группе сравнения, при этом самая высокая концентрация отмечалась в группе лиц с ожирением 3-й степени, составляя 3,752 [3,255; 5,745] мг/г ($p = 0,001$) (рис. 3). Абсолютный уровень C2 положительно коррелировал с ОТ ($r = 0,317$, $p = 0,003$), ОТ/ОБ ($r = 0,252$, $p = 0,020$), систолическим ($r = 0,342$, $p = 0,001$) и диастолическим ($r = 0,304$, $p = 0,005$) АД, длительностью ожирения ($r = 0,269$, $p = 0,013$).

Относительный уровень уксусной кислоты (C2) статистически значимо был выше в группе пациентов с нормальным весом – 0,665 [0,627; 0,709] против 0,623 [0,585; 0,649] группы ожирения, наибольшая разница при этом была с пациентами 3-й степени ожирения 0,610 [0,565; 0,632]

- **Таблица 2.** Уровень короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с ожирением и пациентов из группы сравнения
 ● **Table 2.** Short-chain fatty acid levels in obese and comparison patients

Короткоцепочечные жирные кислоты	Контроль, n = 31	Ожирение, n = 87	p
C2 (уксусная)			
Абсолютное содержание (мг/г)	1,477 [1,150; 2,338]	3,473 [2,231; 5,078]	<0,001
Относительное содержание (ед.)	0,665 [0,627; 0,709]	0,623 [0,585; 0,649]	<0,001
C3 (пропионовая)			
Абсолютное содержание (мг/г)	0,5075 [0,269; 0,746]	1,144 [0,728; 1,968]	<0,001
Относительное содержание (ед.)	0,1795 [0,155; 0,198]	0,220 [0,186; 0,244]	<0,001
C4 (масляная)			
Абсолютное содержание (мг/г)	0,377 [0,213; 0,554]	0,947 [0,422; 1,418]	<0,001
Относительное содержание (ед.)	0,1555 [0,117; 0,179]	0,155 [0,127; 0,186]	0,702
Суммарное содержание ИзоCn изоC4+изоC5+изоC6			
Абсолютное содержание (мг/г)	0,1795 [0,141; 0,301]	0,304 [0,205; 0,431]	0,003
Относительное содержание (ед.)	0,0765 [0,057; 0,096]	0,060 [0,027; 0,078]	0,004
ИзоCn/Cn	0,470 [0,303; 0,696]	0,322 [0,204; 0,456]	0,002
ИзоC5/C5	1,3555 [1,031; 1,761]	1,297 [0,878; 1,587]	0,573
Суммарное содержание	2,577 [1,841; 4,168]	6,733 [4,004; 8,991]	<0,001
Анаэробный индекс (C2-C4)	-0,5045 [-0,596; -0,411]	-0,606 [-0,709; -0,540]	<0,001

● **Рисунок 3.** Уровень короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с учетом степени ожирения и группы сравнения
 ● **Figure 3.** SCFA levels in patients, taking into account the degree of obesity and a comparison group



($p = 0,002$). При этом отмечалась отрицательная корреляция с ОТ ($r = -0,264$, $p = 0,015$), ОТ/ОБ ($r = -0,254$, $p = 0,019$).

Абсолютный уровень пропионовой кислоты (C3) в группе сравнения составил 0,508 [0,269; 0,746] мг/г против группы ожирения 1,144 [0,728; 1,968] мг/г, в которой максимум был достигнут у людей с ожирением 3-й степени, – 1,616 [1,040; 2,510] мг/г ($p = 0,000$). Статистически значимая положительная корреляция наблюдалась с теми же параметрами, что и у C2 в абсолютных значениях, но в отличие от C2 была обнаружена дополнительная положительная корреляция с ИМТ ($r = 0,234$, $p = 0,03$).

Относительный уровень пропионовой кислоты (C3) аналогично достоверно превалировал в группе ожирения – 0,220 [0,186; 0,244], достигая максимума в группе лиц с ожирением 3-й степени ($p = 0,001$). В отличие от абсолютного уровня положительная корреляция наблюдалась только с ОТ ($r = 0,237$, $p = 0,029$).

Похожая с абсолютными значениями C2 и C3 динамика определялась и по **абсолютному уровню масляной кислоты (C4)**, который в группе ожирения составил 0,947 [0,422; 1,418] мг/г против 0,377 [0,213; 0,554] мг/г в группе сравнения, наиболее высокий ее уровень также приходился на группу людей с 3-й степенью ожирения, составляя 1,024 [0,823; 1,587] мг/г ($p = 0,000$). Положительные корреляции просматривались с теми же параметрами, что у C3 в абсолютных значениях.

Кроме того, в группах достоверно отличалось абсолютное **суммарное содержание короткоцепочечных жирных кислот с разветвленной цепью** (изовалериановая (iC5), изомасляная (iC4) и изокапроновая (iC6)), составляя в группе сравнения 0,1795 [0,141; 0,301] против группы ожирения 0,304 [0,205; 0,431] ($p = 0,003$), достигая наибольших значений в группе лиц с ожирением 3-й степени, 0,3635 [0,225; 0,521] ($p = 0,009$). Изоформы КЦЖК положительно коррелировали с ИМТ ($r = 0,217$, $p = 0,046$), ОТ ($r = 0,243$, $p = 0,025$), ОТ/ОБ ($r = 0,206$, $p = 0,059$).

В отношении **параметра ИсоСп/Сп**, отражающего усиление протеолитической активности микробиоты, показатели составляли 0,470 [0,303; 0,696] в группе сравнения, 0,322 [0,204; 0,456] – в группе ожирения ($p = 0,002$).

Была выявлена отрицательная корреляция этого параметра с систолическим ($r = -0,407$, $p = 0,000$) и диастолическим ($r = -0,331$, $p = 0,002$) АД, в то же время с массой тела при рождении корреляция была положительной ($r = 0,248$, $p = 0,025$).

Соотношение активности строгих анаэробов и аэробов отображает анаэробный индекс. В нашем исследовании он распределялся аналогичным образом, составляя в группе сравнения -0,505 [-0,596; -0,411], а в группе ожирения – -0,606 [-0,709; -0,540] ($p = 0,001$). Анаэробный индекс отрицательно коррелировал с ОТ ($r = -0,262$, $p = 0,015$), ОТ/ОБ ($r = -0,253$, $p = 0,019$), ЧСС ($r = -0,233$, $p = 0,032$) и весом, который наблюдался у пациентов 1 год назад ($r = -0,219$, $p = 0,045$).

ОБСУЖДЕНИЕ

КЦЖК, образуясь в толстом кишечнике, выступают своего рода сигнальными молекулами, регулирующими множество биологических процессов в организме хозяина. Существуют 2 основных сигнальных механизма, посредством которых КЦЖК влияют на физиологию хозяина: активация трансмембранных рецепторов, связанных с G-белком (англ. G-protein-coupled receptors, GPCRs) [13], которые также называются рецепторами свободных жирных кислот (англ. Free-fatty-acid receptors, FFARs), и ингибирование фермента гистондеацетилазы (англ. Histone deacetylase, HDAC) [14]. Ингибирование HDAC оказывает широкое влияние на экспрессию генов макроорганизма. За счет данного механизма действия происходит регуляция метаболизма, дифференцировки, пролиферации, а также апоптоза клеток.

Наиболее важными рецепторами КЦЖК в семействе GPCR считаются GPR43 (также известные как рецепторы свободных жирных кислот 2 FFAR2) и GPR41 (FFAR3). Связывание КЦЖК, в частности ацетата и пропионата, с рецепторами FFA2/GPR43 и FFAR3/GPR41 [15] приводит к синтезу эндокринными L-клетками кишечника (ЭКК) пептида тирозин-тирозина (англ. Peptide tyrosine tyrosine, PYY) и глюкагоноподобного пептида-1 (англ. Glucagon-like

peptide-1, GLP-1) [15–17]. Данные гормоны, помимо антидиабетического действия, вызывают снижение аппетита и потребление энергии, способствуя насыщению за счет замедления перистальтики кишечника и желудка [18, 19]. Кроме того, путем активации GPCR, особенно FFAR2 и FFAR3, КЦЖК эпигенетически регулируют экспрессию адипокинов, таких как лептин, адипонектин и резистин [20, 21]. Лептин, являясь модулятором расхода энергии, играет важнейшую роль в регуляции жировой массы, расходе энергии. В дополнение к этим энтерокринным путям недавняя работа также продемонстрировала нейроактивные свойства метаболитов КЦЖК, позволяющие напрямую модулировать контроль аппетита. В частности, ацетат может преодолевать гематоэнцефалический барьер и усиливать гипоталамическую ГАМКергическую нейротрансмиссию, подавляя аппетит и снижая потребление энергии [22].

В совокупности эти данные позволяют предположить, что КЦЖК могут влиять на развитие ожирения путем регуляции аппетита, энергообмена, пролиферации жировой ткани. Об этом может свидетельствовать более высокая концентрации КЦЖК в фекалиях людей с избыточным весом и ожирением по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела, что подтверждается как в нашем, так и ряде других исследований [23, 24], а также в недавнем метаанализе, охватившем семь исследований и показавшем, что у людей с ожирением содержание КЦЖК в фекалиях было значительно выше по сравнению с худыми людьми из контрольной группы [11].

В нескольких перекрестных исследованиях сообщалось о положительной связи между уровнями КЦЖК в фекалиях и ожирением [6, 11, 25]. Наши результаты согласуются с данными J. De la Cuesta-Zuluaga et al., которые провели исследование группы из 441 взрослого колумбийца и продемонстрировали, что более высокий уровень фекального бутирата, ацетата, пропионата и общего количества КЦЖК связан с ИМТ, количеством жира в организме и окружностью талии [25]. Различие с нашим исследованием состоит в том, что мы не обнаружили корреляции между С2 и ИМТ. Однако мы продемонстрировали положительную корреляцию между С2, С3, С4 и суммарным содержанием КЦЖК с ОТ, ОТ/ОБ, АД и длительностью ожирения. Возможно, причина расхождения данных в возрасте участников. Мы работали с людьми молодого возраста, тогда как колумбийцы были в возрасте от 18 до 62 лет. Кроме того, имеются различия в национальности, в характере питания, климатических условиях.

Положительная корреляция сывороточных КЦЖК с двумя показателями ожирения – ИМТ и соотношением талии к росту была обнаружена Y. Wang et al. при обследовании популяционной когорты взрослых китайцев. Группа исследователей обнаружила, что бутират/изобутират положительно связан с ИМТ, а бутират/изобутират, изовалерат и общее количество КЦЖК были положительно связаны с соотношением талии к росту [26].

Потенциальная причина положительной связи между КЦЖК и ожирением заключается в том, что кишечная микробиота людей с ожирением может иметь более

высокую способность собирать энергию за счет производства КЦЖК, которые являются дополнительным источником калорий для хозяина. Как известно, КЦЖК обеспечивают до 10% общих ежедневных энергетических потребностей хозяина. Также существует предположение, что повышенный уровень КЦЖК в кале лиц с ожирением, по сравнению с людьми из группы сравнения, можно объяснить менее эффективной абсорбцией КЦЖК в колоноциты и системный кровоток [27] или состоянием «резистентности к КЦЖК» и, следовательно, большей экскреции КЦЖК с калом, к которой может привести микробный дисбиоз кишечника при ожирении [25], или изменении сетей экспрессии генов эпителиальных клеток в кишечнике, координирующих метаболизм питательных веществ и воспаление, а также КЦЖК и цитокин-опосредованное подавление транспортеров КЦЖК [28]. Таким образом, в условиях воспаления и ожирения КЦЖК, вырабатываемые в кишечнике, могут быть менее способны опосредовать свои системные эффекты вторичного мессенджера. С данной теорией согласуется работа K.N. Kim et al., в которой сообщалось, что люди с ожирением имеют большее количество КЦЖК в фекалиях, но относительно низкие уровни КЦЖК в плазме [11]. Однако S. Rahat-Rozenbloom et al. [29], измерившие абсорбцию КЦЖК методом ректального диализного мешка, опровергают данную теорию, так же, как и Y. Wang [26], который измерял уровень КЦЖК в плазме, и получил положительную их связь с показателями ожирения. По-видимому, для полного выяснения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования с использованием как циркулирующих, так и фекальных КЦЖК.

Несмотря на наличие множества информации, подтверждающей положительную корреляцию КЦЖК с ИМТ, имеются и другие сообщения, подтверждающие, что введение экзогенного ацетата, пропионата или бутирата предотвращает увеличение веса у мышей, вызванных диетой, и людей с избыточным весом [30, 31]. В исследованиях на людях и животных демонстрируется защитная роль КЦЖК при ожирении и метаболических заболеваниях. В экспериментальных моделях на животных добавление КЦЖК снижает массу тела, улучшает чувствительность к инсулину и уменьшает воспаление, связанное с ожирением [32]. Другие исследования показывают, что фекальные КЦЖК отрицательно связаны с ИМТ, окружностью талии и висцеральным ожирением у людей [6, 33].

Нужно также отметить, что при обсуждении КЦЖК не отводится должного внимания КЦЖК с разветвленной цепью (англ. Branched-chain fatty acid, BCFA) или т. н. изоформам КЦЖК (иКЦЖК), хотя они могут играть решающую роль в кишечной среде и могут считаться потенциальными маркерами микробного метаболизма [34]. иКЦЖК на сегодняшний день рассматриваются в качестве маркеров протеолитической ферментации в толстой кишке, которая начинает преобладать над сахаролитической ферментацией в случае дефицита в рационе клетчатки. Как отметили L. Fan и D. Rios-Covian, уровень иКЦЖК в образцах фекалий обратно коррелирует с потреблением клетчатки (пищевых нерастворимых волокон, особенно нерастворимой) [34, 35].

Хотя иКЦЖК участвуют во многих биохимических процессах, они остаются недостаточно изученными, а исследования на людях ограничены [36, 37]. В литературе складывается представление о токсическом действии иКЦЖК на кишечник [8], хотя, скорее всего, токсическое действие на колоноциты с развитием воспалительных состояний обусловлено воздействием азотистых метаболитов, таких как амины, сероводород, *p*-крезол, фенолы и аммиак, образующихся совместно с иКЦЖК при протеолитической ферментации. О защитной роли иКЦЖК при воспалении кишечника свидетельствуют данные С. Ezzine et al., которые изучали роль иКЦЖК в воспалительной реакции и их влияние на целостность эпителия кишечника. В течение 3 нед. они выращивали клетки CACO2 (American Type Culture Collection (ATCC)-HTB-37) в камерах Transwell, чтобы воссоздать *in vitro* модель дифференцированного кишечного эпителия с последующим инкубированием клеток с TNF α , и контролировали проницаемость полученного эпителия путем измерения трансэпителиального электрического сопротивления (англ. transepithelial electrical resistance, TEER) между апикальным и базальным отсеками. Опыт показал, что иКЦЖК ингибируют путь NF- κ B, уменьшают экспрессию провоспалительных цитокинов и способствуют целостности эпителия кишечника [38].

Кроме того, ранее R.R. Ran-Ressler et al. оценивали влияние иКЦЖК на некротический энтероколит (НЭК) у новорожденных крыс линии Sprague Dawley. Крысы, получавшие иКЦЖК, имели более низкую частоту НЭК и более высокую экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10. иКЦЖК повлияли на состав кишечной микробиоты кишечника крыс, способствуя распространению *Bacillus subtilis*, что сопровождалось более низкими уровнями провоспалительных и более высокими уровнями противовоспалительных цитокинов, а также улучшением работы иммунной системы и общим состоянием животных [39].

Помимо противовоспалительного действия, иКЦЖК принимают участие в энергетическом обмене. Основным источником энергии колоноцитов, обеспечивая 70–80% их энергетических потребностей, является бутират. В случае когда бутират недоступен, в качестве альтернативного источника энергии может использоваться изобутират [38, 40, 41]. Статистически значимое преобладание иКЦЖК в группе ожирения в нашем исследовании, возможно, связано со снижением доступности ферментируемых углеводов в толстой кишке из-за снижения их поступления с пищей, что способствовало переходу к более интенсивной ферментации белка и, как следствие, увеличению выработки иКЦЖК в кишечнике. Также причиной может быть увеличение количества белков в толстой кишке, что может быть связано с увеличением относительного количества белка в рационе или незначительной мальабсорбцией белка [42]. На выработку иКЦЖК кишечной микробиотой, по-видимому, влияет несколько факторов, которые могут оказывать влияние на доступность ферментируемых аминокислот в кишечнике, например диета, эндогенный метаболизм хозяина, микробный

состав кишечника и метаболические предпочтения различных микробных групп.

Наши данные согласуются с результатами исследования D. Rios-Covian et al. [34], которые показали, что у субъектов с морбидным ожирением наблюдались значительно более высокие концентрации ($p < 0,05$) общих КЦЖК и иКЦЖК в кале, чем у лиц других весовых групп: с нормальным весом, добровольцев с ожирением. Однако в отличие от нас они не получили значимой связи между иКЦЖК и ИМТ. В нашем исследовании корреляционный анализ между суммой иКЦЖК проводился со всеми изученными антропометрическими и анамнестическими параметрами. В результате прослеживается четкая корреляция иКЦЖК с ИМТ, ОТ и ОТ/ОБ, что говорит о том, что необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизмов действия иКЦЖК на здоровье и болезни.

На сегодняшний день множественные исследования продемонстрировали, что показатели как циркулирующих, так и фекальных КЦЖК могут быть точными прогностическими маркерами статуса ожирения [26, 27, 43], хотя в исследовании G. Ecklu-Mensah et al. [44] приводятся доказательства того, что концентрации КЦЖК в фекалиях не являются прогностическим фактором статуса ожирения, и что фекальные КЦЖК могут функционировать как плохой биомаркер ожирения. Однако авторы признаются, что необходимы дальнейшие контролируемые исследования на людях, включая количественную оценку скорости оборота КЦЖК в организме, вследствие чего становится ясна необходимость дальнейших исследований возможной роли КЦЖК в этиологии ожирения.

ВЫВОДЫ

Глобальное экономическое и социальное бремя ожирения требует четкого понимания причин и основных факторов, способствующих его развитию, что позволит разработать и эффективно реализовать потенциальные терапевтические пути для непосредственного воздействия на патологию. Насколько нам известно, в нашем исследовании впервые изучается связь между фекальными КЦЖК и иКЦЖК с показателями ожирения в популяционной когорте лиц молодого возраста.

В ходе нашего исследования мы выявили, что у молодых пациентов с ожирением отмечается более высокая концентрация общего количества КЦЖК и иКЦЖК в фекалиях по сравнению со здоровыми лицами. Абсолютное количество ацетата, пропионата и бутирата увеличивается пропорционально увеличению ИМТ, при этом доля ацетата ниже, а доля пропионата выше в группе ожирения. Доля бутирата не имеет статистически значимой разницы в группах контроля и ожирения. Продemonстрирована связь общего количества КЦЖК, а также их фракций с ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, систолическим и диастолическим АД, длительностью ожирения. Полученные данные подтверждают возможную роль КЦЖК в патогенезе ожирения.



Поступила / Received 05.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2024
Принята в печать / Accepted 22.03.2024

Список литературы / References

- Blüher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15:288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
- Amiri P, Hosseini SA, Ghaffari S, Tutunchi H, Ghaffari S, Mosharkesh E et al. Role of Butyrate, a Gut Microbiota Derived Metabolite, in Cardiovascular Diseases: A comprehensive narrative review. *Front Pharmacol*. 2022;12:837509. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.837509>.
- Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>.
- Luu M, Visekruna A. Short-chain fatty acids: Bacterial messengers modulating the immunometabolism of T cells. *Eur J Immunol*. 2019;49(6):842–848. <https://doi.org/10.1002/eji.201848009>.
- Deleu S, Machiels K, Raes J, Verbeke K, Vermeire S. Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD? *EBioMedicine*. 2021;66:103293. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103293>.
- Miranda VPN, Dos Santos Amorim PR, Bastos RR, de Faria ER, de Castro Moreira ME, do Carmo Castro Franceschini S et al. Abundance of Gut Microbiota, Concentration of Short-Chain Fatty Acids, and Inflammatory Markers Associated with Elevated Body Fat, Overweight, and Obesity in Female Adolescents. *Mediators Inflamm*. 2019;7346863. <https://doi.org/10.1155/2019/7346863>.
- Курмангулов АА, Дороднева ЕФ, Исакова ДН. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):16–19. <https://doi.org/10.14341/omet2016116-19>.
- Kurmangulov AA, Dorodneva EF, Isakova DN. Functional activity of intestinal microbiota with metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(1):16–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2016116-19>.
- Blakeney BA, Crowe MS, Mahavadi S, Murthy KS, Grider JR. Branched Short-Chain Fatty Acid Isovaleric Acid Causes Colonic Smooth Muscle Relaxation via cAMP/PKA Pathway. *Dig Dis Sci*. 2019;64:1171–1181. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5417-5>.
- Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:261–273. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>.
- Diether NE, Willing BP. Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet-Microbe-Host Interaction. *Microorganisms*. 2019;7(1):19. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010019>.
- Kim KN, Yao Y, Ju SY. Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(10):2512. <https://doi.org/10.3390/nu11102512>.
- Murugesan S, Ulloa-Martínez M, Martínez-Rojano H, Galván-Rodríguez FM, Miranda-Brito C, Romano MC et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(7):1337–1346. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2355-4>.
- Hosseinkhani F, Heinken A, Thiele I, Lindenburg PW, Harms AC, Hankemeier T. The contribution of gut bacterial metabolites in the human immune signaling pathway of non-communicable diseases. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–22. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1882927>.
- Mishra SP, Karunakar P, Paraphder S, Yadav H. Free Fatty Acid Receptors 2 and 3 as Microbial Metabolite Sensors to Shape Host Health: Pharmacophysiological View. *Biomedicines*. 2020;8(6):154. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8060154>.
- Wicinski M, Gębalski J, Gołębiowski J, Malinowski B. Probiotics for the treatment of overweight and obesity in humans—A review of clinical trials. *Microorganisms*. 2020;8(8):1148. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081148>.
- He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>.
- Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol*. 2020;11:25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
- Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M, Kokkinos A. The Implication of Gut Hormones in the Regulation of Energy Homeostasis and Their Role in the Pathophysiology of Obesity. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):255–271. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00396-9>.
- Alhabeib H, AlFaiz A, Kutbi E, AlShahrani D, Alsuhail A, AlRajhi S et al. Gut Hormones in Health and Obesity: The Upcoming Role of Short Chain Fatty Acids. *Nutrients*. 2021;13(2):481. <https://doi.org/10.3390/nu13020481>.
- Yao H, Fan C, Fan X, Lu Y, Wang Y, Wang R et al. Effects of gut microbiota on leptin expression and body weight are lessened by high-fat diet in mice. *Br J Nutr*. 2020;124(4):396–406. <https://doi.org/10.1017/S0007114520001117>.
- Yao H, Fan C, Lu Y, Fan X, Xia L, Li P et al. Alteration of gut microbiota affects expression of adiponectin and resistin through modifying DNA methylation in high-fat diet-induced obese mice. *Genes Nutr*. 2020;15(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12263-020-00671-3>.
- Rekha K, Venkidasamy B, Samynathan R, Nagella P, Rebezov M, Khayrullin M et al. Short-chain fatty acid: An updated review on signaling, metabolism, and therapeutic effects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024;64(9):2461–2489. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2124231>.
- Martínez-Cuesta MC, Del Campo R, Garriga-García M, Peláez C, Requena T. Taxonomic Characterization and Short-Chain Fatty Acids Production of the Obese Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:598093. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.598093>.
- Petraroli M, Castellone E, Patianna V, Esposito S. Gut Microbiota and Obesity in Adults and Children: The State of the Art. *Front Pediatr*. 2021;9:657020. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.657020>.
- De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Alvarez-Quintero R, Velásquez-Mejía EP, Sierra JA, Corrales-Agudelo V et al. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients*. 2018;11(1):51. <https://doi.org/10.3390/nu11010051>.
- Wang Y, Wang H, Howard AG, Meyer KA, Tsilimigras MCB, Avery CL et al. Circulating Short-Chain Fatty Acids Are Positively Associated with Adiposity Measures in Chinese Adults. *Nutrients*. 2020;12(7):2127. <https://doi.org/10.3390/nu12072127>.
- Müller M, Hernández MAG, Goossens GH, Reijnders D, Holst JJ, Jocken JWE et al. Circulating but not faecal short-chain fatty acids are related to insulin sensitivity, lipolysis and GLP-1 concentrations in humans. *Sci Rep*. 2019;9(1):12515. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48775-0>.
- Ferrer-Picón E, Dotti I, Corraliza AM, Mayorgas A, Esteller M, Perales JC et al. Intestinal Inflammation Modulates the Epithelial Response to Butyrate in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(1):43–55. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz119>.
- Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Gloor GB, Wolever TM. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1525–1531. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.46>.
- Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e35240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>.
- Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015;64(11):1744–1754. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>.
- Bonomo RR, Cook TM, Gavini CK, White CR, Jones JR, Bovo E et al. Fecal transplantation and butyrate improve neuropathic pain, modify immune cell profile, and gene expression in the PNS of obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(42):26482–26493. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006065117>.
- Yin XQ, An YX, Yu CG, Ke J, Zhao D, Yu K. The Association Between Fecal Short-Chain Fatty Acids, Gut Microbiota, and Visceral Fat in Monozygotic Twin Pairs. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:359–368. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S338113>.
- Rios-Covian D, González S, Nogacka AM, Arboleya S, Salazar N, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG. An Overview on Fecal Branched Short-Chain Fatty Acids Along Human Life and as Related With Body Mass Index: Associated Dietary and Anthropometric Factors. *Front Microbiol*. 2020;11:973. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00973>.
- Fan L, Xia Y, Wang Y, Han D, Liu Y, Li J et al. Gut microbiota bridges dietary nutrients and host immunity. *Sci China Life Sci*. 2023;66(11):2466–2514. <https://doi.org/10.1007/s11427-023-2346-1>.
- Gozdzik P, Magkos F, Sledzinski T, Mika A. Monomethyl branched-chain fatty acids: Health effects and biological mechanisms. *Prog Lipid Res*. 2023;90:101226. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101226>.
- Ramos Meyers G, Samouda H, Bohn T. Short Chain Fatty Acid Metabolism in Relation to Gut Microbiota and Genetic Variability. *Nutrients*. 2022;14(24):5361. <https://doi.org/10.3390/nu14245361>.
- Ezzine C, Loison L, Montbrion N, Bôle-Feysot C, Déchelotte P, Coëffier M et al. Fatty acids produced by the gut microbiota dampen host inflammatory responses by modulating intestinal SUMOylation. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2108280. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2108280>.
- Ran-Ressler RR, Khailova L, Arganbright KM, Adkins-Rieck CK, Jouni ZE, Koren O et al. Branched chain fatty acids reduce the incidence of necrotizing enterocolitis and alter gastrointestinal microbial ecology in a neonatal rat model. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e29032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029032>.
- Van den Abbeele P, Ghyselinck J, Marzorati M, Koch AM, Lambert W, Michiels J et al. The Effect of Amino Acids on Production of SCFA and bCFA by Members of the Porcine Colonic Microbiota. *Microorganisms*. 2022;10(4):762. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040762>.
- Gasaly N, Hermoso MA, Gotteland M. Butyrate and the Fine-Tuning of Colonic Homeostasis: Implication for Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3061. <https://doi.org/10.3390/ijms22063061>.
- Mahawar KK, Sharples AJ. Contribution of Malabsorption to Weight Loss After Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2017;27(8):2194–2206. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2762-y>.
- Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*. 2019;51(4):600–605. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0350-x>.
- Ecklu-Mensah G, Choo-Kang C, Maseng MG, Donato S, Bovet P, Viswanathan B et al. Gut microbiota and fecal short chain fatty acids differ with adiposity and country of origin: the METS-microbiome study. *Nat Commun*. 2023;14(1):5160. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40874-x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.М. Кляшев

Концепция и дизайн исследования – Т.С. Душина, Л.А. Суплотова, С.М. Кляшев

Написание текста – Т.С. Душина, Л.А. Суплотова, С.М. Кляшев

Сбор и обработка материала – Т.С. Душина

Обзор литературы – Т.С. Душина

Анализ материала – Т.С. Душина, Л.А. Суплотова, С.М. Кляшев, Н.Н. Федосеева

Редактирование – Т.С. Душина, Л.А. Суплотова, С.М. Кляшев, Н.Н. Федосеева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.М. Кляшев

Contribution of authors:

Concept of the article – Sergey M. Klyashev

Study concept and design – Tatyana S. Dushina, Lyudmila A. Suplotova, Sergey M. Klyashev

Text development – Tatyana S. Dushina, Lyudmila A. Suplotova, Sergey M. Klyashev

Collection and processing of material – Tatyana S. Dushina

Literature review – Tatyana S. Dushina

Material analysis – Tatyana S. Dushina, Lyudmila A. Suplotova, Sergey M. Klyashev, Natalia N. Fedoseeva

Editing – Tatyana S. Dushina, Lyudmila A. Suplotova, Sergey M. Klyashev, Natalia N. Fedoseeva

Approval of the final version of the article – Sergey M. Klyashev

Информация об авторах:

Душина Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; dr.dushina@mail.ru
Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotova@mail.ru

Кляшев Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; tsma.ks@yandex.ru

Федосеева Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; nataly.fed@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana S. Dushina, Assistant of the Department of the Therapy with courses in Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.dushina@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology course of the Institute of CPD with the courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Sergey M. Klyashev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy with courses in Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; tsma.ks@yandex.ru

Natalia N. Fedoseeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of the Therapy with courses in Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; nataly.fed@mail.ru

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа в практической деятельности врача-эндокринолога

С.В. Булгакова¹, П.Я. Мерзлова^{1,2}✉, variola_vera@inbox.ru, О.А. Новикова², Л.А. Шаронова¹, Ю.А. Долгих¹, О.В. Косарева¹

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская городская больница №5; 443051, Россия, Самара, ул. Республиканская, д. 56

Резюме

Аутоиммунный полигландулярный синдром – редкая полиорганная патология, характеризующаяся полиморфностью поражения эндокринных и неэндокринных органов в результате аутоиммунной агрессии. В зависимости от сочетания органов, вовлеченных в аутоиммунный процесс, выделяют 4 типа аутоиммунного полигландулярного синдрома. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, чаще встречается у детей и подростков. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2–4-го типов связан с экспрессией антигенов системы HLA и манифестирует, как правило, у взрослых пациентов. Представлена краткая характеристика всех типов аутоиммунного полигландулярного синдрома, сделан акцент на 2-м типе (синдроме Шмидта), так как клинический случай данного синдрома разобран в статье. Описано клиническое наблюдение пациента мужского пола 46 лет, госпитализированного в эндокринологическое отделение Самарской городской больницы №5 с аутоиммунным полигландулярным синдромом 2-го типа с декомпенсацией надпочечниковой недостаточности и первичного гипотиреоза. Представлены жалобы, анамнез, данные лабораторного и инструментального обследования пациента, результаты скрининга на наличие антител, которые подтверждают диагноз аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа. Проведено обследование, позволяющее исключить иные причины первичной надпочечниковой недостаточности. Описаны дополнительные обследования, выполненные с целью выявления других возможных компонентов аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа. Назначено лечение согласно национальным клиническим рекомендациям, а также отмечены особенности назначения заместительной гормональной терапии, описано дальнейшее динамическое наблюдение на амбулаторном этапе и приведены контрольные лабораторные показатели. Сделаны выводы о возможных сложностях в диагностике и лечении данной патологии.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, синдром полигландулярной недостаточности, синдром Шмидта, хроническая надпочечниковая недостаточность, хронический аутоиммунный тиреоидит

Для цитирования: Булгакова СВ, Мерзлова ПЯ, Новикова ОА, Шаронова ЛА, Долгих ЮА, Косарева ОВ. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа в практической деятельности врача-эндокринолога. *Медицинский совет*. 2024;18(6):226–233. <https://doi.org/10.21518/ms2024-206>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Autoimmune polyglandular syndrome type 2 in the practice of an endocrinologist

Svetlana V. Bulgakova¹, Polina Ya. Merzlova^{1,2}✉, variola_vera@inbox.ru, Olga A. Novikova², Lyudmila A. Sharonova¹, Yulia A. Dolgikh¹, Olga V. Kosareva¹

¹ Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Samara City Hospital No. 5; 56, Respublikanskaya St., Samara, 443051, Russia

Abstract

Autoimmune polyglandular syndromes are a group of rare multi-organ pathologies resulting from autoimmune aggression and characterized by polymorphic endocrine and non-endocrine organ lesions. Depending on the combination of organs involved in the autoimmune process, there are 4 types of autoimmune polyglandular syndrome. Type 1 has an autosomal recessive type of inheritance, more common in children and adolescents. Types 2–4 are associated with the expression of antigens the HLA system and manifest typically in adult patients. The article provides a brief description of all types of autoimmune polyglandular syndromes, in more detail describes type 2 (Schmidt syndrome), the clinical case of which is addressed in this article. The following is a clinical case: observation of a 46-year-old male hospitalized in the endocrinological department of Samara City Hospital No. 5 with autoimmune polyglandular syndrome type 2 with decompensation of adrenal insufficiency and hypothyroidism. Submitted complaints, anamnesis, laboratory and instrumental examination of the patient, results of screening for the presence of antibodies that confirm the diagnosis of autoimmune polyglandular syndrome type 2. Surveys have been conducted to eliminate other causes of primary adrenal insufficiency. Additional surveys carried out to identify other possible components of autoimmune polyglandular syndrome type 2 are described. The prescribed treatment according to the national clinical recommendations, as well as the features of the prescription of hormone replacement therapy, described further dynamic observation at the outpatient stage and given laboratory control indicators. Conclusions are made about possible difficulties in the diagnosis and treatment of this pathology.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome, polyglandular insufficiency syndrome, Schmidt syndrome, adrenal insufficiency, autoimmune thyroid diseases

For citation: Bulgakova SV, Merzlova PYa, Novikova OA, Sharonova LA, Dolgikh YuA, Kosareva OV. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 in the practice of an endocrinologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):226–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-206>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный полигланулярный синдром (АПС) представляет собой редкое полиорганное заболевание, распространенность которого варьирует от 1 на 9 тыс. до 1 на 200 тыс. населения, характеризующееся нарушением функции одновременно двух и более эндокринных желез в результате аутоиммунной агрессии. При этом аутоиммунные эндокринопатии могут наблюдаться в сочетании с аутоиммунным заболеванием других органов и систем. Возможны следующие варианты развития данного синдрома в динамике:

- с последовательным поражением эндокринных желез;
- с развитием аутоиммунного процесса сразу в двух или более эндокринных железах;
- сочетание эндокринопатий аутоиммунного генеза с вовлечением неэндокринных органов [1, 2].

Классификация АПС была предложена в 1980 г. M. Neufeld и R.M. Blizzard на симпозиуме, посвященном аутоиммунным эндокринным болезням в Нью-Йорке, и основывалась только на клинических проявлениях. C. Betterle и R. Zenchette модифицировали классификацию в 2001 г., расширив данные по АПС 3-го типа [3–5]. В классификации АПС выделены 4 типа:

- АПС 1-го типа – моногенное заболевание, возникающее вследствие мутации гена *AIRE* (AutoImmune Regulator). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, чаще встречается у лиц мужского пола [3, 6]. Поскольку манифестация заболевания приходится на детский или подростковый возраст, АПС 1-го типа также называют ювенильной аутоиммунной полиэндокринопатией, или синдромом Уитакера [3]. Заболевание развивается постепенно в течение нескольких лет или десятилетий [3, 6]. Критерием для постановки диагноза является наличие двух из трех компонентов клинической триады: хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН), гипопаратиреоз, кандидоз кожи и слизистых. Для постановки диагноза достаточно одного компонента, если у пациента имеется родственник первой линии родства с установленным диагнозом АПС 1-го типа [6];

- АПС 2–4-го типов относят к более распространенному, так называемому взрослому типу АПС, его манифестация может происходить с детства до старости, а новые компоненты синдрома – появляться на протяжении всей жизни. При присоединении новых компонентов синдрома один тип АПС взрослых может трансформироваться в другой [5]:

- АПС 2-го типа – многофакторный патологический процесс с наследственной предрасположенностью, связан с экспрессией антигенов системы HLA (DR3/DR4, CTLA-4, HLA-B8, MIC5.1) на клетках эндокринных желез, возникающей под влиянием неблагоприятных

факторов внешней среды [3, 7]. Чаще манифестирует в возрасте 30–40 лет с преобладанием женского пола (3–4 : 1). Этот синдром характеризуется наличием в 100% случаев первичной ХНН в сочетании с аутоиммунным поражением щитовидной железы (хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ) или болезни Грейвса) – синдром Шмидта и (или) с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1-го типа) – синдром Карпентера. Другими более редкими компонентами этого синдрома являются гипергонадотропный гипогонадизм, витилиго, алопеция, целиакия, миастения, стеаторея, пернициозная анемия [6; 8, с. 937–943]:

- АПС 3-го типа характеризуется сочетанием аутоиммунного заболевания щитовидной железы (болезнь Грейвса или ХАИТ) с другими эндокринными и неэндокринными аутоиммунными патологиями в отсутствие надпочечниковой недостаточности, что характерно для АПС 1-го и 2-го типа [3, 6]. Согласно модифицированной классификации АПС (2001), в АПС 3-го типа выделяют три подтипа:

- » АПС 3А (ХАИТ или диффузный токсический зоб и СД 1-го типа, болезнь Хирата – наличие антител (АТ) к инсулину и (или) лимфоцитарный гипопаратиреоз, преждевременное истощение яичников);
- » АПС 3В (аутоиммунное заболевание щитовидной железы в сочетании с пернициозной анемией, атрофическим гастритом и (или) аутоиммунным гепатитом);
- » АПС 3С (характеризуется присоединением алопеции, витилиго, миастении и (или) синдрома мышечной скованности к аутоиммунному заболеванию щитовидной железы) [9];

- АПС 4-го типа проявляется первичной ХНН в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями, не представленными в составе других типов АПС (аутоиммунный гипопитуитаризм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, гипергонадотропный гипогонадизм, *myasthenia gravis*, алопеция, витилиго). С течением времени возможно изменение варианта данного АПС в связи с присоединением новых клинических проявлений аутоиммунных заболеваний [5].

Наряду с манифестной формой заболевания выделяют неполную (латентную) форму АПС [3]. Такие пациенты имеют подтвержденную аутоиммунную эндокринопатию и являются носителями аутоантител (аутоАТ) к тканям других эндокринных желез. Хотя эти пациенты не могут быть классифицированы в полной мере по типу АПС, они являются пограничными и могут манифестировать в конкретный тип АПС в будущем. Латентные формы встречаются в популяции гораздо чаще, чем клинически манифестировавший АПС.

Диагностика АПС затруднительна в связи с тем, что это редко встречающаяся патология, характеризующаяся наличием большого количества неспецифических симптомов. У пациентов с АПС 2-го типа наиболее часто в сочетании с первичной ХНН встречаются аутоиммунные заболевания щитовидной железы (69–82% случаев), несколько реже – СД 1-го типа (30–52% случаев). Учитывая, что первичная ХНН – обязательный компонент АПС 2-го типа, наиболее вероятны жалобы пациента на общую слабость, усталость, немотивированное снижение массы тела, постуральное головокружение, склонность к соленой пище. Патогномоничным симптомом именно первичной ХНН является золотисто-коричневая окраска кожи и слизистых оболочек с наиболее выраженной пигментацией в кожных складках и местах трения одежды, что связано с дефицитом кортизола, повышенной продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и его предшественника – проопиомеланокортина, из которого также образуется меланоцитстимулирующий гормон. Однако по данному симптому тоже возможна дифференциальная диагностика, например, с нарушениями обмена желчных пигментов или гемохроматозом. Кроме того, заболевание нередко манифестирует в связи с различными стрессовыми ситуациями, например, травма или респираторная вирусная инфекция, поэтому пациент может изначально обратиться к врачу любой специальности.

При манифестации одного из компонентов АПС 2-го типа, а именно СД 1-го типа, особенно в случае его декомпенсации в виде кетоацидоза, возможно не обратить внимание на клинику аутоиммунного поражения других эндокринных желез.

Критериями лабораторной диагностики эндокринных заболеваний, входящих в состав АПС 2-го типа, являются: для первичной ХНН – низкий уровень кортизола, альдостерона, высокий уровень АКТГ и ренина, гипонатриемия и гиперкалиемия в биохимическом анализе крови; в случае присоединения ХАИТ – показатели гормонального исследования сыворотки крови характеризуются снижением свободных фракций тироксина и трийодтиронина (T_{4cb} и T_{3cb}), высоким уровнем тиреотропного гормона (ТТГ). Реже, когда в качестве компонента синдрома присоединяется диффузный токсический зоб, в крови могут быть характерные для гиперфункции щитовидной железы изменения – высокие показатели T_{4cb} и T_{3cb} , низкий уровень ТТГ. При наличии СД 1-го типа регистрируется гипергликемия натощак (7,0 ммоль и более в плазме крови), гликированный гемоглобин 6,5% и более, в ряде случаев для диагностики скрытых/начальных нарушений углеводного обмена пациенту необходимо провести оральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы.

Подтвердить аутоиммунный характер поражения эндокринных желез и диагноз АПС 2-го типа возможно с помощью скрининга на наличие циркулирующих аутоАТ. При первичной ХНН аутоиммунного генеза является повышенный титр АТ к 21-гидроксилазе, для аутоиммунных заболеваний щитовидной железы – АТ к тиреопероксидазе, к рецептору ТТГ. При СД 1-го типа АТ могут быть обнаружены к β -клеткам поджелудочной

железы, глутаматдекарбоксилазе-65, инсулину, тирозинфосфатазе [5]. Для целиакии как возможного компонента АПС 2-го типа характерно наличие аутоАТ к тканевой трансглутаминазе, эндомиозию и глиадину [10]. Пернициозная анемия и (или) гастрит аутоиммунной этиологии подтверждаются циркулирующими АТ к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Касла [5]. Часто в клинической практике у пациентов с одной аутоиммунной патологией манифестация компонентов АПС происходит последовательно. Развитию клинической картины предшествует латентный период, характеризующийся аутоиммунными изменениями на клеточно-молекулярном уровне, что требует проведения исследования наличия аутоАТ, характерных для других компонентов АПС.

В данной статье представлен клинический случай пациента с АПС 2-го типа, компонентами которого выступали первичная ХНН и ХАИТ с гипотиреозом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., мужского пола, 1977 года рождения (46 лет), поступил 04.05.2023 г. в эндокринологическое отделение Самарской городской больницы (СГБ) №5 по направлению из поликлиники с пометкой *cito*. На момент первичного осмотра в отделении пациент предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, особенно в положении стоя, повышенную склонность к соленой пище, периодическое снижение артериального давления (АД) до 80/50 мм рт. ст., потемнение кожных покровов, эректильную дисфункцию, снижение массы тела за последний год на 13–15 кг.

Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы стали беспокоить пациента с начала 2022 г. Со слов пациента, семейный анамнез по аутоиммунным и эндокринологическим заболеваниям неотягощен. Обратился к терапевту в поликлинику по месту жительства в апреле 2023 г., когда возникли трудности с исполнением рабочих обязанностей: пациент работает грузчиком, дано направление к врачу-эндокринологу. По назначению эндокринолога выполнен ряд гормональных исследований (*табл. 1*).

Учитывая клинические симптомы и лабораторные данные, выставлен предварительный диагноз «первичный манифестный гипотиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность». Пациент был направлен на госпитализацию в эндокринологическое отделение СГБ №5 с целью дополнительного обследования, уточнения диагноза и лечения.

Объективно: состояние средней тяжести. Сознание ясное, на вопросы отвечает внятно, несколько заторможено. Кожные покровы бронзового цвета, пигментация наиболее выражена в естественных кожных складках, без патологических высыпаний, сухие. Вторичные половые признаки соответствуют полу и возрасту. Рост 185 см, масса тела 65 кг, индекс массы тела 18,9 кг/м² (нормальная масса тела). Отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена, плотноэластической консистенции, безболезненная при пальпации, регионарные лимфоузлы не пальпируются.

● **Таблица 1.** Результаты лабораторных исследований пациента, выполненных в поликлинике по назначению врача-эндокринолога (27.04.2023)

● **Table 1.** Results of laboratory tests of the patient performed in the clinic as prescribed by an endocrinologist (April 27, 2023)

Показатель	Результат	Референсный интервал
Гормональные исследования		
Кортизол, нмоль/л	22,7	190–690
Т4 свободный, нг/дл	<0,4	0,70–1,48
Тиреотропный гормон (чувствительный), мкМе/мл	84,997	0,35–4,94
Электролиты		
Калий, ммоль/л	6,35	3,50–5,10
Натрий, ммоль/л	132,00	136,00–145,00
Хлор, ммоль/л	105,00	98,00–107,00

Глазные симптомы тиреотоксикоза отрицательные. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 76 ударов в минуту. Пульс ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения, 76 ударов в минуту. АД 90/60 мм рт. ст. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул регулярный, часто жидкий. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Диурез без особенностей.

Выполнен ряд лабораторных и инструментальных исследований, результаты которых представлены в табл. 2.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, вольтаж удовлетворительный, электрическая ось сердца вертикальная. ЧСС – 68 ударов в минуту.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: структура диффузно неоднородная с зонами повышенной и пониженной эхогенности. Эхопризнаки диффузных изменений структуры щитовидной железы, нельзя исключить ХАИТ, гипоплазия левой доли. Общий объем щитовидной железы – 4,5 см³ (объем правой доли – 2,7 см³, левой доли – 1,8 см³). Регионарные лимфоузлы не увеличены.

УЗИ органов брюшинного пространства: эхопризнаки диффузных изменений структуры почек, киста левой почки малых размеров (16 × 20 мм). Область надпочечников без особенностей.

Эзофагогастродуоденофиброскопия: на момент обследования патологии не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки: органы грудной полости без патологии.

С целью исключения инфекционного характера поражения надпочечников пациенту был проведен Диаскинтест. При оценке результатов Диаскинтеста через 72 ч в месте введения не обнаружены изменения кожных

● **Таблица 2.** Результаты лабораторных исследований пациента, выполненных в стационаре после госпитализации (04.05.2023)

● **Table 2.** Results of laboratory tests of the patient performed in the hospital after hospitalization (May 4, 2023)

Показатель	Результат	Референсный интервал
Общий анализ крови		
Гемоглобин, г/л	121	131–172
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,2	4,2–5,6
Гематокрит, %	34,9	39–50
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), пг	28,7	27–35
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС), г/л	349	320–370
Средний объем эритроцитов (МСВ), фл	83	81–101
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,9	4,5–11
Эозинофилы, %	1	1–5
Нейтрофилы сегментоядерные, %	70	47–72
Лимфоциты, %	25	19–37
Моноциты, %	4	3–11
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	339	150–400
Скорость оседания эритроцитов по Панченкову, мм/ч	30	2–15
Общий анализ мочи		
Цвет	Соломенно-желтая	Соломенно-желтая
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная
Относительная плотность	1,019	1,005–1,030
рН	Кислая	Кислая
Белок полуколичественно	Не обнаружено	–
Глюкоза полуколичественно	Не обнаружено	–
Лейкоциты, в п/зр	1–2	0–3
Эпителий плоский, в п/зр	1–2	0–3
Биохимический анализ крови		
Калий (К), ммоль/л	5,5	3,5–5,3
Натрий (Na), ммоль/л	103,3	135–148
Мочевина, ммоль/л	8,28	2,1–7,1
Креатинин, мг/моль/л	115	80–115
Билирубин общий, мг/моль/л	14,7	5–21
Холестерин, ммоль/л	4,78	2,9–5,2
Общий белок, г/л	85,1	64–85
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	27	0–41
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	34	0–37
Железо (Fe), мкмоль/л	15,6	8,8–27
Глюкоза, ммоль/л	5,6	4,1–6,1

● **Таблица 2 (окончание).** Результаты лабораторных исследований пациента, выполненных в стационаре после госпитализации (04.05.2023)

● **Table 2 (ending).** Results of laboratory tests of the patient performed in the hospital after hospitalization (May 4, 2023)

Показатель	Результат	Референсный интервал
Исследование сыворотки крови на гемотрансфузионные инфекции (05.05.2023)		
АТ к ВИЧ 1/2 + антиген p24	Не обнаружено	Норма: не обнаружено
Анти-HCV total	Не обнаружено	Норма: не обнаружено
HBsAg	Не обнаружено	Норма: не обнаружено
Антитела к <i>Treponema pallidum</i> (РМП)	Не обнаружено	Норма: не обнаружено

покровов в виде очага гиперемии и папулы, таким образом, результат трактуется как отрицательный, а значит, поражение надпочечников в результате инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* не подтвердилось.

В процессе стационарного лечения с целью уточнения диагноза был проведен ряд лабораторных исследований (табл. 3). Учитывая повышенный титр АТ к тиреопероксидазе, мы можем подтвердить аутоиммунный характер поражения щитовидной железы.

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и данных лабораторного и инструментального обследования пациенту выставлен диагноз «первичная ХНН; гипотиреоз манифестный, декомпенсация; ХАИТ, атрофическая форма; анемия хронических заболеваний легкой степени тяжести». Несмотря на сочетание первичной ХНН и первичного гипотиреоза, для подтверждения диагноза АПС 2-го типа необходима диагностика титра циркулирующих АТ к 21-гидроксилазе, данное исследование рекомендовано пациенту на амбулаторном этапе.

С целью заместительной гормональной терапии первичной ХНН пациенту был назначен препарат гидрокортизона в дозе 30 мг, разделенной на 3 приема: 15 мг в 8:00, 10 мг в 12:00 и 5 мг в 17:00. Такой режим приема препарата соответствует циркадному ритму физиологической секреции надпочечниками глюкокортикоидов с пиком в утренние часы и максимально низкой секрецией около полуночи. Количество секретируемого кортизола зависит от возраста и состава тела и в среднем составляет 5–8 мг/м²/сут, что эквивалентно 15–25 мг/сут гидрокортизона [11]. Учитывая первичное поражение надпочечников, клинические (ортостатическая гипотензия, повышенная склонность к соленой пище) и лабораторные (повышение концентрации ионов калия и снижение концентрации ионов натрия в сыворотке крови) признаки минералокортикоидной недостаточности, для коррекции дефицита минералокортикоидов пациенту назначен препарат флуодрокортизона в дозе 100 мкг в 8:00. По аналогии с циркадным ритмом кортизола, пик секреции альдостерона приходится на утренние часы [11].

● **Таблица 3.** Результаты дополнительных лабораторных исследований, выполненных во время госпитализации (10.05.2023)

● **Table 3.** Results of additional laboratory tests performed during hospitalization (May 10, 2023)

Показатель	Результат	Референсный интервал
Гормональные исследования		
Адренокортикотропный гормон, пг/мл	500,0	6,17–58,2
Тестостерон, нмоль/л	13,4	4,5–35,4
Исследование аутоантител		
Антитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл	120,08	0,00–5,61

При сочетании надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза первично необходимо компенсировать именно недостаточность надпочечников, так как тиреоидные гормоны ускоряют метаболизм кортизола в печени и, соответственно, отягощают ее течение, что может привести к развитию адреналового криза [6, 12]. Также у некоторых пациентов с надпочечниковой недостаточностью может отмечаться компенсаторное изолированное повышение уровня ТТГ, не связанное с аутоиммунным процессом в отношении щитовидной железы. В этом случае повышение ТТГ обусловлено отсутствием ингибирующего действия глюкокортикоидов на секрецию ТТГ, и назначение заместительной терапии левотироксином не требуется [13]. Клинически пациент стал отмечать улучшение самочувствия на 3–4-й день заместительной терапии глюкокортикоидами.

Учитывая, что одним из составляющих АПС 2-го типа может быть СД 1-го типа или LADA-диабет (латентный аутоиммунный диабет взрослых), мы провели контроль гликемии капиллярной крови пациента в динамике: 05.05.2023: 8:00 – 5,4, 11:00 – 7,2, 14:30 – 7,2 ммоль/л; 08.05.2023: 8:00 – 4,3, 11:00 – 5,6, 14:30 – 5,9 ммоль/л. Как можно заметить, результаты укладываются в целевые значения (натощак – не более 5,5 ммоль/л, через 2 ч после приема пищи – не более 7,8 ммоль/л). Также был исследован гликированный гемоглобин – показатель, отражающий средний уровень гликемии за последние 3 мес. У нашего пациента он составил 4,9%, данный результат соответствует нормальным показателям углеводного обмена. Необходимо помнить о постепенной манифестации отдельных компонентов АПС 2-го типа, в связи с этим пациенту даны рекомендации на амбулаторном этапе пройти скрининг на наличие аутоАТ к β-клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе-65 и инсулину [5, 14].

В представленных результатах биохимического анализа крови (табл. 4) в первую очередь обращает на себя внимание нормализация показателей калия и натрия, что в совокупности с клинической картиной свидетельствует о компенсации ХНН. Уровень холестерина на верхней границе нормального значения, вероятно, обусловлен гипотиреозом.

На момент контрольного осмотра пациент активных жалоб не предъявляет. Кожные покровы с легким бронзовым оттенком, отмечается снижение пигментации по сравнению с окраской при поступлении, без патологических высыпаний. Отеков нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 115/70 мм рт. ст. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения. ЧСС – 80 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления в норме.

На фоне клинической компенсации первичной ХНН и нормализации содержания электролитов в сыворотке крови при контрольном обследовании пациенту назначен левотироксин натрия в дозе 50 мкг в один прием утром.

При выписке пациенту даны следующие рекомендации. Прием препарата гидрокортизона в суточной дозе 30 мг, разделенной на 3 приема: 15 мг утром, 10 мг в обед и 5 мг во время ужина. При стрессе, выраженной физической нагрузке рекомендовано увеличить утреннюю и дневную дозы на 5 мг каждую, а при инфекционных заболеваниях с лихорадкой выше 38,5 °С разрешается увеличение суточной дозы препарата в 2 раза. Допускается последующая коррекция дозы гидрокортизона на амбулаторном этапе. Прием препарата флудрокортизона 100 мкг в 8:00, рекомендован самоконтроль АД, при возникновении артериальной гипертензии (систолическое АД 140 и более или диастолическое АД 90 и более мм рт. ст.) или отеков рекомендовано обращение к врачу-эндокринологу амбулаторно для решения вопроса об уменьшении дозы флудрокортизона. Для окончательного подтверждения аутоиммунного характера поражения надпочечников рекомендовано исследовать титр АТ к 21-гидроксилазе в плановом порядке, а также контроль уровней ТТГ и T_{4cb} через 2–3 мес., контроль АКТГ, кортизола, биохимического анализа крови и гликированного гемоглобина не менее 1 раза в год. С целью своевременной диагностики пернициозной анемии как возможного компонента АПС 2-го типа необходимо ежегодное выполнение клинического анализа крови, при подозрении на дефицит цианокобаламина (витамина B_{12}) рекомендовано определение его уровня в крови [11]. Учитывая вероятность развития в рамках АПС 2-го типа целиакии и отсутствия патогномоничных симптомов данного заболевания, пациенту в плановом порядке рекомендована консультация гастроэнтеролога с возможным исследованием АТ к глиадину и тканевой трансглутаминазе [10]. Пациенту разъяснена опасность физических и психоэмоциональных перегрузок. Внесены коррекции в привычный рацион: ограничение продуктов питания, богатых калием. Пациент осведомлен о возможном последующем развитии СД 1-го типа, его симптомах и важности периодического контроля гликемии.

Динамическое наблюдение

В конце августа 2023 г. пациент повторно посетил эндокринолога амбулаторно. Активно жалоб не предъявлял. Проведено контрольное лабораторное исследование клинического анализа крови, биохимического анализа крови, определение уровня АКТГ, кортизола, ТТГ, T_{4cb} . Все показатели были в референсных пределах. Исследовано наличие в сыворотке крови АТ к 21-гидроксилазе – результат

● **Таблица 4.** Результаты контрольных лабораторных исследований (12.05.2023)

● **Table 4.** Results of control laboratory tests (12.05.2023)

Показатель	Результат	Референсный интервал
Общий анализ крови		
Гемоглобин, г/л	132	131–172
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,7	4,2–5,6
Гематокрит, %	37,6	39–50
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), пг	29	27–35
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС), г/л	366	320–370
Средний объем эритроцитов (MCV), фл	80	81–101
Лейкоциты, $10^9/л$	11,4	4,5–11
Эозинофилы, %	1	1–5
Нейтрофилы сегментоядерные, %	75	47–72
Лимфоциты, %	20	19–37
Моноциты, %	4	3–11
Тромбоциты, $10^9/л$	323	150–400
Скорость оседания эритроцитов по Панченкову, мм/ч	20	2–15
Биохимический анализ крови		
Калий (К), ммоль/л	4,1	3,5–5,3
Натрий (Na), ммоль/л	136	135–148
Мочевина, ммоль/л	6,86	2,1–7,1
Креатинин, мкмоль/л	108	80–115
Билирубин общий, мкмоль/л	9	5–21
Холестерин, ммоль/л	5,11	2,9–5,2
Общий белок, г/л	74,4	64–85
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	39	0–41
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	29	0–37
Глюкоза, ммоль/л	5,4	4,1–6,1

1 : 40 (норма – менее 1 : 10), что позволяет нам подтвердить следующий клинический диагноз: АПС 2-го типа; первичная ХНН, медикаментозная компенсация; гипотиреоз, медикаментозный эутиреоз; ХАИТ, атрофическая форма.

Дозы препаратов гидрокортизона и флудрокортизона остались прежними, назначен прием левотироксина натрия из расчета 1,6 мкг/кг массы тела [15]. Несмотря на то что на момент контрольного обследования уровень глюкозы в биохимическом анализе крови был в пределах референсных значений, пациенту повторно разъяснена необходимость скрининга на наличие АТ к β -клеткам поджелудочной железы и глутаматдекарбоксилазе-65. Рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АПС является редкой патологией, но, учитывая разнообразные и неспецифические клинические проявления, с ним может столкнуться в практической деятельности врач любой специальности. Одновременная манифестация надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза отличается взаимно отягощающим течением, однако при назначении заместительной терапии стоит придерживаться последовательности

компенсации этих состояний. Также следует помнить о возможной последующей манифестации других аутоиммунных заболеваний в рамках АПС. Значительного улучшения качества жизни пациента с АПС можно достичь при своевременной диагностике, правильно подобранном лечении и регулярном динамическом наблюдении.



Поступила / Received 16.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2024
Принята в печать / Accepted 15.02.2024

Список литературы / References

- Воробьев СВ, Хрипун ИА, Кузьменко НА, Стрельцова ЕМ, Петровская ЕЮ. Синдром Шмидта в клинической практике. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):88–92. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-2-88-92>.
Vorobyev SV, Khripun IA, Kuzmenko NA, Streltsova EM, Petrovskaya EYu. Schmidt syndrome in clinical practice. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(2):88–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-2-88-92>.
- Bain A, Stewart M, Mwamure P, Nirmalaraj K. Addison's disease in a patient with hypothyroidism: autoimmune polyglandular syndrome type 2. *BMJ Case Rep*. 2015;bcr2015210506. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210506>.
- Давыдчик ЭВ, Снежицкий ВА, Никонова ЛВ, Тишковский СВ. Эндокринные аспекты эндокринных полиглангулярных синдромов. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;(2):15–21. Режим доступа: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/1929>.
Davydchik EV, Snezhitskiy VA, Nikonova LV, Tishkovskiy SV. Endocrine aspects of polyglandular autoimmune syndromes. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;(2):15–21. (In Russ.) Available at: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/1929>.
- Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed*. 2003;74(1):9–33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12817789/>.
- Трошина ЕА, Ларина АА, Терехова МА. Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):91–96. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96861>.
Troshina EA, Larina AA, Terekhova MA. Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics (lecture). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):91–96. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96861>.
- Ларина АА, Шаповальянц ОС, Мазурина НВ, Трошина ЕА. Диагностика и лечение аутоиммунного полиглангулярного синдрома у взрослых. *Клиническая медицина*. 2012;90(8):64–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rbfzrt>.
Larina AA, Shapovalyants OS, Mazurina NV, Troshina EA. Diagnostics and treatment of polyglandular syndrome of adults. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;90(8):64–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rbfzrt>.
- Singh G, Jialal I. *Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525992/>.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1112 с.
- Газизова ГР, Шайдуллина МР, Валеева ФВ, Галиева АИ. Аутоиммунный полиглангулярный синдром 3 типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):78–83. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-4-78-83>.
Gazizova GR, Shaydullina MR, Valeeva FV, Galieva AI. Autoimmune polyglandular syndrome type 3. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-4-78-83>.
- Kahaly G, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients*. 2018;10(7):814. <https://doi.org/10.3390/nu10070814>.
- Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Юкина МЮ, Фадеев ВВ, Бельцевич ДГ и др. *Первичная надпочечниковая недостаточность: клинические рекомендации*. М.; 2021. 72 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/524_2.
- Meyer G, Badenhop K, Linder R. Addison's disease with polyglandular autoimmunity carries a more than 2.5-fold risk for adrenal crises: German Health insurance data 2010–2013. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(3):347–353. <https://doi.org/10.1111/cen.13043>.
- Ларина АА, Трошина ЕА, Иванова ОН. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(3):43–52. <https://doi.org/10.14341/probl201460343-52>.
Larina AA, Troshina EA, Ivanova ON. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(3):43–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460343-52>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Никонова ТВ, Сухарева ОЮ и др. Сахарный диабет 1-го типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(15):42–114. <https://doi.org/10.14341/DM12505>.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Shamkhalova MS, Nikonova TV, Sukhareva OYu et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(15):42–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12505>.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ, Моргунова ТБ. *Гипотиреоз: клинические рекомендации*. М.; 2021. 34. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/531_3.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Булгакова
Написание текста – П.Я. Мерзлова, О.А. Новикова
Сбор и обработка материала – П.Я. Мерзлова, О.А. Новикова, Л.А. Шаронова
Обзор литературы – Ю.А. Долгих, О.В. Косарева
Анализ материала – П.Я. Мерзлова, Л.А. Шаронова, Ю.А. Долгих
Редактирование – Л.А. Шаронова, С.В. Булгакова
Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Булгакова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Bulgakova
Text development – Polina Ya. Merzlova, Olga A. Novikova
Collection and processing of material – Polina Ya. Merzlova, Olga A. Novikova, Lyudmila A. Sharonova
Literature review – Yulia A. Dolgikh, Olga V. Kosareva
Material analysis – Polina Ya. Merzlova, Lyudmila A. Sharonova, Yulia A. Dolgikh
Editing – Lyudmila A. Sharonova, Svetlana V. Bulgakova
Approval of the final version of the article – Svetlana V. Bulgakova

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; врач-эндокринолог, Самарская городская больница №5; 443051, Россия, Самара, ул. Республиканская, д. 56; <https://orcid.org/0009-0004-6243-6528>; variola_vera@inbox.ru

Новикова Ольга Александровна, врач-эндокринолог 1-й квалификационной категории, заведующая отделением эндокринологии, Самарская городская больница №5; 443051, Россия, Самара, ул. Республиканская, д. 56; <https://orcid.org/0009-0008-5073-9897>

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>

Information about the authors:

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

Polina Ya. Merzlova, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Endocrinologist, Samara City Hospital No. 5; 56, Respublikanskaya St., Samara, 443051, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6243-6528>; variola_vera@inbox.ru

Olga A. Novikova, Endocrinologist of the 1st Qualification Category, Head of the Endocrinology Department, Samara City Hospital No. 5; 56, Respublikanskaya St., Samara, 443051, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-5073-9897>

Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>

Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>

X-сцепленная аденолейкодистрофия: описание клинического случая

Н.В. Худякова^{1✉}, natalia_temnaja@mail.ru, И.Ю. Пчелин¹, А.Н. Шишкин¹, П.В. Васильев¹, Н.Ю. Семиголовский¹, С.О. Мазуренко¹, В.В. Смирнов², Н.В. Иванов³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

В данной статье мы описали клинический случай пациента 32 лет с поздней диагностикой аденомиелонеуропатии, манифестировавшей с постепенно нарастающей неврологической симптоматикой, ошибочно расцененной как наследственный спастический паразез, впоследствии к которой присоединилась надпочечниковая недостаточность. Известно, что аденолейкодистрофия (АЛД) характеризуется выраженным фенотипическим полиморфизмом, что связано с различиями пенетрантности и экспрессивности аномального гена. Пациенту был проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных со спастическими парализациями и наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями (панель «Нейродегенеративные заболевания», включающая анализ 723 генов). Значимых изменений, соответствующих критериям поиска, обнаружено не было. Однако отсутствие точечных мутаций, ассоциированных с АЛД, не опровергает данный диагноз, а требует исключения хромосомных перестроек, методом секвенирования гена ABCD1. Этого исследования пациенту проведено не было, что впоследствии привело к постановке неправильного диагноза. Несмотря на то что современные клинические рекомендации допускают установление диагноза АЛД без генетического подтверждения, в связи с многообразием масок АЛД и частой несвоевременной диагностикой данного заболевания, целесообразно секвенирование гена ABCD1. С целью коррекции надпочечниковой недостаточности пациенту назначена заместительная гормональная терапия (ЗГТ) гидрокортизоном, которая устранила основные клинические проявления и частично лабораторные признаки гипокортицизма. Однако уровень кортикотропина указывает на неадекватность ЗГТ и повышенный риск формирования вторичной кортикотропиномы. Однако в течение последних 5 лет пациент получает интратекальную терапию ГАМК-агонистом баклофеном. В литературе до настоящего времени не описана реакция стрессовых гормонов на интратекальное введение баклофена у пациентов с первичным гипокортицизмом. Имеющиеся немногочисленные данные указывают на то, что агонисты ГАМК могут оказывать разнонаправленное действие на гипоталамо-гипофизарную функцию, в связи с чем затруднительно определить вклад этого влияния на секрецию кортикотропина у данного пациента.

Ключевые слова: аденолейкодистрофия, аденомиелонеуропатия, диагностика, ГАМК-агонист баклофен, клинический случай

Для цитирования: Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Шишкин АН, Васильев ПВ, Семиголовский НЮ, Мазуренко СО, Смирнов ВВ, Иванов НВ. X-сцепленная аденолейкодистрофия: описание клинического случая. *Медицинский совет*. 2024;18(6):234–239. <https://doi.org/10.21518/ms2024-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

X-linked adrenoleukodystrophy: a case report

Natalia V. Hudiakova^{1✉}, natalia_temnaja@mail.ru, Ivan Yu. Pchelin¹, Alexandr N. Shishkin¹, Petr V. Vasilev¹, Nikita Yu. Semigolovskii¹, Sergey O. Mazurenko¹, Viktor V. Smirnov², Nikita V. Ivanov³

¹ St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

In this article, we described a clinical case of a 32-year-old patient with late diagnosis of adrenomyeloneuropathy manifested with gradually increasing neurologic symptoms, mistakenly considered as hereditary spastic paraparesis, later joined by adrenal insufficiency. It is known that ALD is characterized by a pronounced phenotypic polymorphism, which is associated with differences in penetrance and expression of the abnormal gene. The patient was examined for pathogenic mutations associated with spastic paraplegia and hereditary diseases with similar phenotypic manifestations (Neurodegenerative Diseases panel including analysis of 723 genes). No significant changes meeting the search criteria were found. However, the absence of point mutations associated with ALD does not exclude this diagnosis, but requires the exclusion of chromosomal rearrangements by sequencing the ABCD1 gene. This study was not performed on the patient, which subsequently led to the misdiagnosis. Despite the fact that current clinical guidelines allow the diagnosis of ALD without genetic confirmation, due to the variety of ALD “masks” and

frequent untimely diagnosis of this disease, sequencing of the ABCD1 gene is advisable. In order to correct adrenal insufficiency, the patient was prescribed hormone replacement therapy (HRT) with hydrocortisone, which eliminated the main clinical manifestations and partially laboratory signs of hypocorticism. However, corticotropin levels indicated inadequacy of HRT and increased risk of secondary corticotropinoma growth. However, the patient has been receiving intrathecal therapy with the GABA agonist baclofen for the past five years. The literature has not yet described the response of stress hormones to intrathecal administration of baclofen in patients with primary hypocorticism. The few data available indicate that GABA agonists may have a multidirectional effect on hypothalamic-pituitary function; therefore, it is difficult to determine the contribution of this effect on corticotropin secretion in this patient.

Keywords: adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, diagnosis, GABA agonist baclofen, case presentation

For citation: Hudjakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN, Vasilev PV, Semigolovskii NYu, Mazurenko SO, Smirnov VV, Ivanov NV. X-linked adrenoleukodystrophy: a case report. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6):234–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-120>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

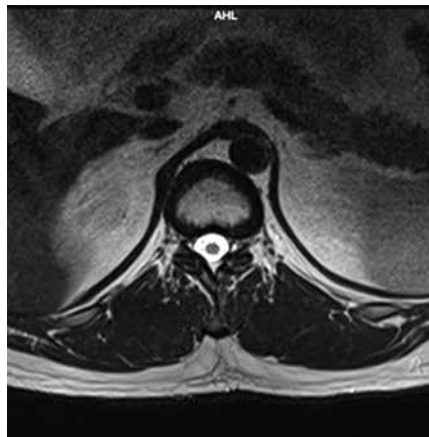
Адренолейкодистрофия (АЛД) – наиболее часто встречающееся пероксисомное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, вызванное мутацией в гене ABCD 1, локализующимся в Xq28 хромосоме. Ген ABCD 1 включает 10 экзонов и кодирует адренолейкодистрофический протеин (АЛП), отвечающий за транспорт очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) в пероксисомы [1]. Дисфункция АЛП приводит к накоплению ОДЦЖК в органах и тканях с наиболее интенсивным липидным обменом, т. е. в нервной системе, коре надпочечников, яичках, что определяет клиническую симптоматику. Выделяют 6 основных форм заболевания: 3 церебральные формы (детская, юношеская, взрослая), адреномиелонеуропатия (АМН), изолированная надпочечниковая недостаточность, асимптоматическая. В постановке правильного диагноза значимую роль играют определение уровня ОДЦЖК в крови и генетическое тестирование [2]. Однако, несмотря на современные диагностические подходы, АЛД нередко остается нераспознанной, что приводит к сужению терапевтических возможностей и ухудшает исходы заболевания. Поиск новых мутаций, анализ фенотипических проявлений и особенностей течения АЛД, а также активный обмен этой информацией между врачами помогут осветить неясные моменты патогенеза, улучшить диагностику данной орфанной патологии, в том числе на доклинических стадиях, разработать новые тактики ведения, снизить вероятность инвалидизации и летальности пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент 32 лет обратился за медицинской помощью в связи с нарушением походки, чувством скованности в ногах, невозможностью ходить без опоры. Также при активном расспросе пациент отметил появление потемнения кожи в местах кожных складок с 2018 г., сохраняющиеся до настоящего времени. Впервые слабость в ногах, снижение темпа при ходьбе, подгибание ног при спуске по лестнице появились в 2014 г. Данные симптомы постепенно усиливались и прогрессировали. Через 6 мес. после

их появления пациент обратился к хирургу, диагностирована нестабильность коленных суставов, рекомендованы физические нагрузки. Однако тренировки приводили к нарастанию скованности. В 2015 г. пациент обследован ортопедом, диагностировано повреждение медиального мениска правого коленного сустава и передней крестообразной связки справа, синовит левого коленного сустава, рекомендовано оперативное лечение. В 2015 г. проведена артроскопия, резекция заднего рога медиального мениска правого коленного сустава. В 2016 г. проведена артроскопия левого коленного сустава с резекцией поврежденных фрагментов менисков, эндоскопическая аутопластика передней крестообразной связки из сухожилий подколенных мышц с фиксацией трансплантата в бедренном и большеберцовом каналах металлическими интерферентными винтами. После оперативных вмешательств состояние пациента ухудшилось, появилась необходимость использования трости при ходьбе. В 2016 г. обратился к неврологу, заподозрена болезнь Штрюмпеля. Однако секвенирование гена BSCL2 не выявило мутаций. Также были исключены инфекции, ассоциированные с поражением нервной системы (боррелиоз, клещевой энцефалит, вирус иммунодефицита, гепатиты В и С, сифилис), и гиповитаминоз витамина В12. Электронейромиографические параметры указали на наличие демиелинизирующей полинейропатии и пирамидной недостаточности нижних конечностей. По данным МРТ позвоночника выявлены признаки атрофических изменений спинного мозга в виде истончения спинного мозга преимущественно в средне- и нижнегрудном отделе на уровне Th 5 до 5,3 мм в сагиттальном размере, до 5 мм – во фронтальном, Th 11 – до 4,4 мм в сагиттальном размере, до 6 мм во фронтальном, на уровне С7 – до 6,6 мм в сагиттальном размере, до 9,6 мм – во фронтальном. Спинной мозг с ровными, четкими контурами, однородным МР-сигналом (рис. 1, 2). После проведенного обследования установлен диагноз «синдром нижнего спастического парапареза», начата терапия баклофеном 30 мг/сут. В 2017 г. проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных со спастическими параплегиями и наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями (панель «Нейродегенеративные заболевания», включающая

● **Рисунок 1.** МР-скан грудного отдела позвоночника, горизонтальный срез
● **Figure 1.** MR scan of the thoracic spine, horizontal slice



● **Рисунок 2.** МР-скан грудного отдела позвоночника, сагиттальный срез
● **Figure 2.** MR scan of the thoracic spine, sagittal slice



анализ 723 генов). Значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено. В 2018 г. госпитализирован в отделение неврологии, где проведен баклофеновый тест, получено уменьшение спастичности нижних конечностей на 2 балла по шкале спастичности ASWORTH. Проведлась имплантация лекарственной помпы Medtronic synchromed II для хронического интратекального введения лекарственных препаратов в спинномозговую жидкость. Дозировка баклофена составила 45 мкг/сут. При обследовании во время госпитализации выявлялась гипонатриемия до 134,0 ммоль/л (норма 136–143 ммоль/л), однако дополнительных обследований по этому поводу проведено не было. В 2021 г. пациент осмотрен эндокринологом. В ходе обследования выявляется снижение уровня кортизола в крови до 78 нмоль/л (норма 101–535 нмоль/л) и повышение уровня АКТГ более 1250 пг/мл (норма до 46 пг/мл), диагностируется хроническая надпочечниковая недостаточность, назначается гидрокортизон. Компьютерная томография надпочечников патологии не выявила. Из клинических проявлений гипокортицизма пациента беспокоили гиперпигментация кожи и частое снижение артериального давления до 90/60 мм рт. ст., сопровождающееся чувством слабости, однако особой значимости этим симптомам пациент не придавал. На фоне терапии гидрокортизоном 20 мг/сут – АД 110–125/75–85 мм рт. ст., уровень кортизола суточной мочи и электролитов крови в рамках референсного интервала, но уровень АКТГ остается без изменений, гиперпигментация сохраняется.

Антропометрические данные пациента: рост 181 см, вес 95 кг, ИМТ 29. При объективном осмотре обращает на себя внимание гиперпигментация кожных покровов с максимальной выраженностью в местах кожных складок, частичная алопеция головы с двусторонним поредением лобно-височных областей и поражением фронтальной линии роста волос и макушки. При оценке неврологического статуса выявлен нижний спастический парез со снижением силы в проксимальных отделах ног до 3б, дистально – до 4б. В вертикальном положении и при ходьбе в ногах возникает спастический тонус. Клонусы стоп с двух сторон.

Рефлексы Бабинского, Россолимо, Чеддока, Оппенгейма с двух сторон. Четких нарушений чувствительности не выявлено. В пробе Ромберга неустойчив. Походка спастико-паретическая. Функции тазовых органов не нарушены.

В рамках дообследования с целью исключения вторичной кортикотропиномы проведена магнитно-резонансная томография гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием, патологических изменений не выявлено. Уровень АКТГ оценивается повторно, но тенденции к снижению не выявлено. Исключен аутоиммунный генез надпочечниковой недостаточности. Анализ других тропных гормонов значимой патологии не показал (табл.).

Также пациенту рекомендованы дополнительные обследования для исключения адренолейкодистрофии. При проведении газовой хроматографии крови выявлено повышение концентрации ОДЦЖК и их соотношений (табл.). Проанализирована родословная пациента. Наследственность отягощена по линии матери пробанда: у дедушки диагностирован паркинсонизм, у его брата – шизофрения и нарушение походки, второй брат умер в возрасте 5 лет от неизвестной причины, у двоюродного племянника

● **Таблица.** Основные лабораторные показатели
● **Table.** Baseline laboratory characteristics

Показатель	Значение	Норма
Кортизол суточной мочи, мкг/сут	36,4	4,3–176
Натрий плазмы, ммоль/л	139	136–143
Калий плазмы, ммоль/л	4,2	3,5–5,5
АКТГ, пг/мл	>1250	<46
Антитела к стероидпродуцирующим клеткам, суммарные IgG + A + M	Не определяются	< 1:10
Ренин плазмы, мкМед/мл	52	3,1–89
Пролактин, ммед/л	477	73–407
Макропролактин, %	67	<40 – нет 40–60 – сомнительна >60 – есть
ТТГ, мМЕ/л	1,8	0,24–4,2
ЛГ, мМЕ/л	2,19	1,14–8,75
ФСГ, мМЕ/л	3,4	0,95–11,95
Свободный тестостерон, пг/мл	9,8	1,0–28,28
C22, мМ/мл	42,8	25,6–120,6
C24, мМ/мл	63,5	22,6–80
C26, мМ/мл	3,7	0,22–2,2
C24/C22, мМ/мл	1,48	0,64–0,88
C26/C22, мМ/мл	0,087	0,009–0,018

диагностирована церебральная форма аденолейкодистрофии. На основании полученных результатов устанавливается диагноз «Х-сцепленная аденолейкодистрофия. Аденомиелонеуропатия». Отсутствие точечных мутаций, ассоциированных с АД, не опровергает данный диагноз, а требует исключения хромосомных перестроек методом секвенирования гена ABCD1, однако согласно современным клиническим рекомендациям установление диагноза «АД» возможно без проведения генетического тестирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный случай показывает несвоевременную диагностику аденолейкодистрофии. С момента начала появления первых клинических симптомов до установки истинного диагноза прошло 8 лет. Отсутствие точечных мутаций при проведении генетической панели «Нейродегенеративные заболевания», включавшей анализ 723 генов, в том числе ген ABCD1, привело к постановке неверного диагноза. Работы M. Engelen et al. в 2012 г. показали, что встречаемость данных мутаций при АД высока и составляет более 77,5% [3]. Однако в ряде случаев АД обусловлена хромосомными перестройками, что является ограничением применения вышеуказанного метода. M. Engelen et al. в 2012 г. в своих работах показали, что делеции при АД выявляются в 12,93% случаев, делеция / инсерция – в 1,97%, инсерция – в 4,22%, дупликация – в 3,37%. Большинство мутаций локализуется в экзоне (92,94%) [3, 4]. При этом базы данных указывают на то, что почти половина мутаций выявляется в 1 экзоне, кодирующем трансмембранный домен белка (TMD), содержащим лиганд-специфические сайты связывания и играющим важную роль в локализации АЛП, отвечающего за транспорт ОДЦЖК в пероксисомы.

Таким образом, несмотря на отсутствие выявления точечных мутаций, ассоциированных с АД, наличие отягощенного семейного анамнеза, клинической симптоматики, лабораторных и инструментальных данных у этого пациента указывает на диагноз АД. При этом современные клинические рекомендации допускают установление вышеуказанного диагноза без генетического подтверждения. Однако целесообразно исключение хромосомных перестроек методом секвенирования гена ABCD1 в данном случае.

Мутационное изменение белка АЛП приводит к накоплению в цитозоле и нарушению расщепления в пероксисомах насыщенных ОДЦЖК, поступающих с пищей и синтезируемых *de novo*. ОДЦЖК накапливаются преимущественно в белом веществе, аксонах нейронов центральной нервной системы и коре надпочечников. Избыток ОДЦЖК стимулирует в астроцитах, периваскулярных клетках, макрофагах TNF альфа-цитокиновый каскад, приводящий к демиелинизации, нейродегенерации и атрофии пучковой, сетчатой и в меньшей степени клубочковой зон коры надпочечника [1, 2]. В данном случае лишь развитие надпочечниковой недостаточности навело медицинский персонал на мысль о наличии АД

у пациента и необходимости оценки ОДЦЖК и секвенирования гена ABCD1 по Сенгеру. Отсутствие углубленного исследования пациента, включающего оценку ОДЦЖК и расширенного генетического тестирования, привело к более поздней диагностике АД. Как известно, выявление заболевания на доклинических стадиях ассоциировано с большими терапевтическими возможностями и лучшими исходами.

АД характеризуется выраженным фенотипическим полиморфизмом, что связано с различиями пенетрантности и экспрессивности аномального гена. Выделяют несколько форм заболевания, развитие которых определяется временем дебюта, основными проявлениями, скоростью нарастания симптоматики. В нашем случае АМН манифестировала с медленно прогрессирующего спастического парапареза, к которому впоследствии присоединилась надпочечниковая недостаточность. До появления МРТ АМН ранее часто ошибочно диагностировали как рассеянный склероз или наследственный спастический парапарез [1–3, 5]. В нашем случае наличие изолированной неврологической симптоматики на начальных этапах заболевания также привело к ошибочному диагнозу. Согласно данным литературы, в 70% случаев гипокортицизм предшествует или совпадает с неврологическими проявлениями. Патологии головного мозга и тестикул у пациента в настоящее время не выявлено, однако часто с течением времени симптомы поражения этих органов присоединяются. Согласно данным литературы, у 20–40% пациентов развивается АМН-мозговой / церебральный фенотип. У этих пациентов по МРТ, помимо атрофии спинного мозга и вовлечения кортикоспинальных и кортикопонтинных трактов, также могут быть задействованы двусторонний пирамидный тракт, задняя ножка внутренней капсулы и понтоцеребеллярные волокна. В более редких случаях АМН также может быть без вовлечения головного мозга или в виде изолированной надпочечниковой недостаточности [2, 6].

Большинство описанных в литературе мутаций встречаются при различных клинических фенотипах. Симптоматика и течение заболевания у кровных родственников, имеющих идентичную генетическую аномалию, часто различны [1, 4, 5]. Множественные опубликованные данные указывают на отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом при АД [1, 4]. Таким образом, патогенез формирования фенотипических различий, т. е. разных клинических форм заболевания, остается невыясненным.

Также заслуживает внимания степень гиперсекреции АКТГ у пациента на фоне приема ГКС. Заместительная терапия гидрокортизоном 20 мг/сут привела к нормализации уровней кортизола в суточной моче, электролитов крови, АД, но степень гиперпигментации и уровень АКТГ остались прежними (АКТГ более 1250 пг/мл). С одной стороны, АКТГ изменяется в соответствии с динамикой уровня кортизола плазмы и в ряде случаев является показателем адекватности заместительной терапии. Пик плазменной концентрации АКТГ приходится на 8–9 утра, когда наблюдается наименьший уровень кортизола в крови и значимо превышает референсный

интервал. Примерно через 1–2 ч после приема гидрокортизона наблюдается его пиковое значение, после чего АКТГ снижается. Данные гормональные колебания связаны с коротким сроком действия и кратностью приема гидрокортизона. В литературе описаны пациенты, получающие гидрокортизон, у которых уровень АКТГ никогда не удавалось нормализовать полностью, в связи с чем предложена гипотеза формирования автономии АКТГ-продуцирующих клеток аденогипофиза. Значимая гиперсекреция АКТГ требует проведения МРТ гипоталамо-гипофизарной области для исключения вторичных кортикотропином и рассмотрения вопроса о переводе пациента на синтетические ГКС, обладающие большей АКТГ-подавляющей активностью или их добавления к гидрокортизону [7]. В нашем случае результаты МРТ гипоталамо-гипофизарной области не выявили каких-либо патологических изменений. С другой стороны, нельзя исключить влияние агонистов ГАМК на уровень АКТГ у данного пациента, поскольку концентрация гормона в крови была оценена на фоне интратекального введения баклофена. Исследования показали, что ГАМК является основным тормозным нейротрансмиттером в головном мозге, регулирующим нейроэндокринные функции и активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Большинство данных свидетельствует о том, что ГАМК подавляет функцию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники через центральные механизмы, однако ряд сообщений указывает на обратный эффект. Показано, что активация ГАМК рецепторов может оказывать как возбуждающее, так и тормозящее влияние на секрецию гипофизарных гормонов. Экспериментально доказано наличие α- и γ-ГАМК-рецепторов на кортикотрофах [8]. Описано разнонаправленное действие различных ГАМК-агонистов. Считается, что баклофен действует посредством активации γ-рецепторов, ингибируя секрецию гормонов *in vitro* и *in vivo* [8, 9]. При этом введение других агонистов ГАМК у лабораторных животных ассоциировано со значимым повышением уровня АКТГ или отсутствием

какого-либо влияния на кортикотропин [8]. Исследование, проведенное в рамках BACLAD study O. Geisel et al. в 2017 г., показало ингибирующее влияние баклофена на уровни стрессовых гормонов у пациентов с алкогольной зависимостью и отсутствие вышеуказанного эффекта у здоровых лиц [10]. Также описаны различия в действии агонистов ГАМК на гипоталамо-гипофизарную функцию в зависимости от пола, возраста, пути введения лекарственного средства и времени, прошедшем после приема препарата [7, 9]. Ряд работ выявил ингибирующий эффект низких доз и активирующее действие высоких доз агонистов ГАМК на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники [9]. В литературе до настоящего времени не описана реакция стрессовых гормонов на интратекальное введение баклофена у пациентов с первичным гипокортицизмом. С высокой долей вероятности можно утверждать о воздействии баклофена на уровень кортикотропина у данного пациента, но на сегодняшний день затруднительно определить характер этого влияния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, описанный клинический случай показывает, что медицинский персонал не имеет настороженности в отношении выявления адренолейкодистрофии. Отсутствие точечных мутаций, ассоциированных с АЛД, не опровергает данный диагноз, а требует исключения хромосомных перестроек методом секвенирования гена ABCD1. Гиперсекреция АКТГ у данного пациента указывает на необходимость коррекции терапии и риски формирования вторичных кортикотропином. Для уточнения влияния интратекального введения ГАМК-агониста баклофена на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники у пациентов с надпочечниковой недостаточностью требуются дальнейшие экспериментальные исследования.



Поступила / Received 20.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2024

Принята в печать / Accepted 10.03.2024

Список литературы / References

- Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Шишкин АН, Мазуренко СО, Воловникова ВА, Иванов НВ и др. Урологические нарушения при адренолейкодистрофии/адреномеланейропатии. *Нефрология*. 2023;27(4):34–42. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-4-34-42>.
- Khudyakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN, Mazurenko SO, Volovnikova VA, Ivanov NV et al. Urological disorders in adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2023;27(4):34–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-4-34-42>.
- Dong B, Lv W, Xu L, Zhao Y, Sun X, Wang Z et al. Identification of Two Novel Mutations of ABCD1 Gene in Pedigrees with X-Linked Adrenoleukodystrophy and Review of the Literature. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:5479781 <https://doi.org/10.1155/2022/5479781>.
- Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJA, Aubourg P, Tien Poll-The B. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:51. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-51>.
- Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Шишкин АН, Соловьев ОВ, Смирнов ВВ. Аденолейкодистрофия/адреномеланейропатия и гиперактивный мочевого пузыря. Обзор литературы. *Juvenis Scientia*. 2023;9(5):20–30. https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_5_20-30.
- Khudyakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN, Soloviev OV, Smirnov VV. Adrenoleukodystrophy/Adrenomyeloneuropathy and Neurogenic Bladder Dysfunction. A Review. *Juvenis Scientia*. 2023;9(5):20–30. (In Russ.) https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_5_20-30.
- Campopiano R, Femiano C, Chiaravallotti MA, Ferese R, Centonze D, Buttari F et al. A Large Family with p.Arg554 His Mutation in ABCD1: Clinical Features and Genotype/Phenotype Correlation in Female Carriers. *Genes*. 2021;12:775. <https://doi.org/10.3390/genes12050775>.
- Paláu-Hernández S, Rodríguez-Leyva I, Shigetomi-Medina JM. Late onset adrenoleukodystrophy: A review related clinical case report. *eNeurologicalSci*. 2019;14:62–67. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2019.01.007>.
- Sugiyama K, Kimura M, Abe T, Ikezawa Y, Manaka H, Yamatani K et al. Hyper-Adrenocorticotropinemia in patient with Addison's disease after treatment with corticosteroids. *Case Reports Intern Med*. 1996;35(7):555–559. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.35.555>.
- Anderson RA, Mitchell R. Effects of gamma-aminobutyric acid receptor agonists on the secretion of growth hormone, luteinizing hormone, adrenocorticotrophic hormone and thyroid-stimulating hormone from the rat pituitary gland in vitro. *J Endocrinol*. 1986;108(1):1–8 <https://doi.org/10.1677/joe.0.1080001>.
- Vlainic J, Jembrek MJ. *Gamma-Aminobutyric Acid (GABA): Biosynthesis, Medicinal Uses and Health Effects Neuroscience Research Progress*. 2014. 220 p. Available at: https://www.researchgate.net/publication/291834854_Gamma-aminobutyric_acid_GABA_Biosynthesis_medicinal_uses_and_health_effects.
- Geisel O, Schlemm L, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis Activity in Alcohol-Dependent Patients During Treatment with High-Dose Baclofen. *Pharmacopsychiatry*. 2019;52(1):32–37. <https://doi.org/10.1055/s-0043-124189>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Концепция и дизайн исследования – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин

Написание текста – Н.В. Худякова

Сбор и обработка материала – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Обзор литературы – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Анализ материала – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Редактирование – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, П.В. Васильев, Н.Ю. Семиголовский, С.О. Мазуренко, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Study concept and design – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin

Text development – Natalia V. Hudiakova

Collection and processing of material – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Literature review – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Material analysis – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Editing – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Approval of the final version of the article – Natalia V. Hudiakova, Ivan Yu. Pchelin, Alexandr N. Shishkin, Nikita Yu. Semigolovskii, Sergey O. Mazurenko, Nikita V. Ivanov, Viktor V. Smirnov

Информация об авторах:

Худякова Наталья Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>; natalia_temnaja@mail.ru

Пчелин Иван Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии; Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>; i.pchelin@spbu.ru

Шишкин Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>; alexshishkin@bk.ru

Васильев Петр Валерьевич, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0001-6921-9789>; petvasil@mail.ru

Семиголовский Никита Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Мазуренко Сергей Олегович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Смирнов Виктор Владимирович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>; vvs@kodeks.com

Иванов Никита Владимирович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290>; baltic.forum@gmail.com

Information about the authors:

Natalia V. Hudiakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>; natalia_temnaja@mail.ru

Ivan Yu. Pchelin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>; i.pchelin@spbu.ru

Alexandr N. Shishkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>; alexshishkin@bk.ru

Petr V. Vasilev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6921-9789>; petvasil@mail.ru

Nikita Yu. Semigolovskii, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>; semigolovski@yandex.ru

Sergey O. Mazurenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>; dr_mazurenko@mail.ru

Viktor V. Smirnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>; vvs@kodeks.com

Nikita V. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290>; baltic.forum@gmail.com

Ассоциация между кишечной микробиотой и дисфункцией щитовидной железы

А.А. Тульский¹, О.А. Мыринова¹, А.О. Щетинина¹, Н.С. Мартиросян¹, Е.В. Гончарова¹, И.А. Кузина¹, М.Э. Тельнова¹, Ф.В. Валеева², Н.А. Петунина^{1✉}, petunina_n_a@staff.sechenov.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Статья посвящена современным представлениям о потенциальной роли микробиоты в развитии патологии щитовидной железы. Кишечная микробиота играет одну из главных ролей как в формировании и поддержании здоровья человека, так и в патогенезе широкого спектра заболеваний. Имеются данные о взаимосвязи кишечной микробиоты и иммунной системы, риска развития ряда злокачественных и аутоиммунных заболеваний. В статье рассмотрены функции кишечной микробиоты, факторы, определяющие ее состав. Исследования показали наличие связи между кишечной микробиотой и щитовидной железой, что легло в основу формирования теории оси «кишечник – щитовидная железа». Показано, что кишечная микробиота принимает участие в метаболизме тиреоидных гормонов и обеспечивает их энтерогапатическую циркуляцию. Предполагается, что одним из связующих звеньев между щитовидной железой и микроорганизмами желудочно-кишечного тракта является иммунная система. Представлены результаты исследований, посвященных изучению таксономического состава кишечной микробиоты у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и болезнью Грейвса. Предполагается, что состав кишечной микробиоты может влиять на потребность в левотироксине натрия, особенно у пациентов с субклиническим гипотиреозом. При этом прием левотироксина при гипотиреозе и в меньшей степени непосредственно манифестный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита ассоциированы с синдромом избыточного бактериального роста, несмотря на достижение эутиреоза, и могут оказывать влияние на состав микробиоты. Несмотря на то что аутоиммунные заболевания щитовидной железы довольно распространены в общей популяции, работ, посвященной данной проблематике, проведено немного. Необходимы более надежные фундаментальные и клинические исследования для выявления конкретных взаимосвязей и механизмов развития патологии щитовидной железы в зависимости от изменения состава кишечной микробиоты, а также оценки потенциальной возможности ее использования с терапевтической целью.

Ключевые слова: кишечная микробиота, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, гипотиреоз, тиреотоксикоз

Для цитирования: Тульский АА, Мыринова ОА, Щетинина АО, Мартиросян НС, Гончарова ЕВ, Кузина ИА, Тельнова МЭ, Валеева ФВ, Петунина НА. Ассоциация между кишечной микробиотой и дисфункцией щитовидной железы. *Медицинский совет.* 2024;18(6):240–249. <https://doi.org/10.21518/ms2024-073>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association between gut microbiota and thyroid dysfunction

Andrey A. Tulskey¹, Olga A. Myrinova¹, Anna O. Shchetinina¹, Narine S. Martirosian¹, Ekaterina V. Goncharova¹, Irina A. Kuzina¹, Milena E. Telnova¹, Farida V. Valeeva², Nina A. Petunina^{1✉}, petunina_n_a@staff.sechenov.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

The article is devoted to modern researches about the potential role of gut microbiota in the development of thyroid pathology. Gut microbiota plays a major role both in the formation and maintenance of human health and in the pathogenesis of a wide range of diseases. There is evidence of the relationship between the gut microbiota and the immune system, the risk of developing several malignant and autoimmune diseases. The article discusses the functions of the gut microbiota and the factors that determine its composition. Studies have shown a connection between the gut microbiota and the thyroid gland, which formed the basis for the formation of the theory of the gut-thyroid axis. It has been shown that the gut microbiota takes part in the metabolism of thyroid hormones and ensures their enterohepatic circulation. It is assumed that one of the links between the thyroid gland and gastrointestinal microorganisms is the immune system. The results of studies examining the taxonomic composition of the gut microbiota in patients with autoimmune thyroiditis and Graves' disease are presented. It is hypothesized that the composition of the gut microbiota may influence the requirement for levothyroxine, especially in patients with subclinical hypothyroidism. On the other hand, levothyroxine, to a lesser extent, directly hypothyroidism as a result of autoimmune thyroiditis are associated with bacterial overgrowth syndrome despite the achievement of euthyroidism, and may affect the composition of the microbiota. Even though autoimmune thyroid diseases are quite common in the general population,

little work has been done on this issue. More reliable basic and clinical researches are needed to identify specific relationships and mechanisms of development of thyroid pathology depending on changes in the composition of the gut microbiota, as well as to assess the potential for therapeutic use.

Keywords: gut microbiota, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, hypothyroidism, thyrotoxicosis

For citation: Tulsy AA, Myrinova OA, Shchetinina AO, Martirosian NS, Goncharova EV, Kuzina IA, Telnova ME, Valeeva FV, Petunina NA. Association between gut microbiota and thyroid dysfunction. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6):240–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-073>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кишечная микробиота играет одну из важных ролей как в формировании и поддержании здоровья человека, так и в патогенезе широкого спектра заболеваний. Имеются данные о взаимосвязи кишечной микробиоты и онкологических заболеваний, в частности органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), молочной железы, простаты, легкого, яичников, почек [1–8]. Кроме того, накапливается все больше информации о роли микробиоты в развитии, течении и лечении не только онкологических, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных, но и аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка [9–16]. В частности, особый интерес для исследователей представляет взаимосвязь кишечной микробиоты и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Исследования в этой области необходимы для определения потенциальных мишеней терапевтического воздействия в рамках лечения, первичной и вторичной профилактики.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ И МИКРОБИОМА ЧЕЛОВЕКА

Микробиота – совокупность микроорганизмов (не только бактерий, но и грибов, архей, простейших и др.), населяющих организм человека [17, 18]. В зависимости от занимаемой в человеческом организме ниши выделяют микробиоту ЖКТ, ротовой полости, мочевыводящих, половых и дыхательных путей, кожи, глаз, уха [19, 20].

Считается, что термины «микробиота» и «микробиом» являются взаимозаменяемыми. Однако микробиом является более широким термином и включает генетическую информацию микробиоты определенной среды [17, 18].

СОСТАВ И ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Состав микробиоты определяется в первую очередь занимаемой нишей, поскольку именно факторы окружающей среды формируют условия для жизнедеятельности тех или иных видов микроорганизмов. На протяжении ЖКТ формируются различные условия, причем не всегда благоприятные для колонизации и жизнедеятельности, в связи с чем отличается и состав микробиоты на его разных участках. Так, плотность заселения, относительное содержание грамположительных, факультативно и облигатно анаэробных бактерий увеличивается по направлению от проксимальных отделов к дистальным. С одной стороны,

внутренняя среда организма человека обеспечивает стабильный температурный режим, постоянное наличие и поступление питательных веществ, субстратов для роста и размножения, минимизацию действия агрессивных факторов внешней среды, а также дает большую площадь для колонизации. С другой стороны, действие агрессивных факторов внутренней среды (например, желчь и пищеварительные ферменты), колебания pH, активная перистальтика и некоторые другие факторы препятствуют активной колонизации проксимальных отделов ЖКТ [21–23].

Для кишечной микробиоты в целом характерна наиболее высокая численность (свыше 100 трлн микроорганизмов), а также высокая плотность заселения в дистальных отделах. Так, в толстой кишке содержание микроорганизмов в 1 мл может достигать 1 трлн [23, 24]. Микробиота дистальных отделов ЖКТ разнообразна. Здесь в значительной степени (свыше 90%) преобладают бактерии типов Firmicutes и Bacteroidetes [25, 26]. К другим представителям относятся бактерии типов Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria и Verrucomicrobia, грибы родов *Saccharomyces*, *Malassezia* и *Candida*, археи *Methanobrevibacter smithii* [17, 27–29]. Микробиота тонкого кишечника, напротив, характеризуется большей вариабельностью и меньшим разнообразием. Наиболее часто обнаруживаются бактерии родов *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Bacteroides* [21].

Микробиота кишечника является крайне динамичной системой, способной к изменению под действием факторов внешней и внутренней среды. Наиболее значимым и изученным фактором является характер питания макроорганизма. Исследования показывают, что микробиота может довольно быстро реагировать на изменения в питании, что может стать одной из точек приложения в профилактике и лечении ряда заболеваний [30, 31]. Например, недостаточное употребление неперевариваемых пищевых волокон приводит к изменению pH толстой кишки, снижению числа бактерий *Lactococcus*, колонизации условно-патогенными и патогенными микроорганизмами и использованию компонентов слизи, выделяемой толстой кишкой, в качестве источника питательных веществ. Подобные изменения драматичны, они могут иметь последствия как локальные, например, развитие воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака, так и системные, в первую очередь выражающиеся в увеличении риска метаболических заболеваний, таких как ожирение и сахарный диабет [2, 32, 33]. И наоборот, дополнительное употребление пищевых волокон увеличивает число бактерий родов *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, что может благоприятно

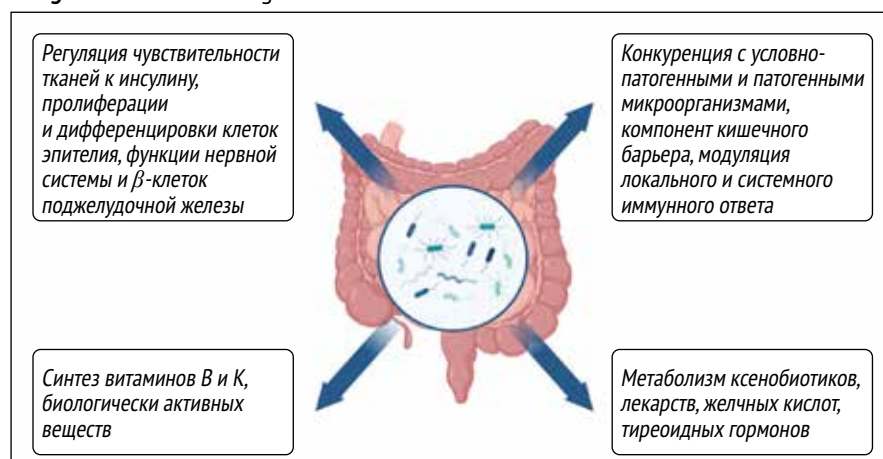
сказываться на здоровье макроорганизма и препятствовать канцерогенезу, развитию воспаления и метаболических расстройств [34]. Кроме того, ряд исследований продемонстрировали возможность сезонных изменений кишечной микробиоты как у животных, так и у людей, что может быть обусловлено изменением не только характера питания, но и длины светового дня [35–39].

К факторам, способным изменять таксономический состав и структуру кишечной микробиоты, также относят вид родоразрешения и вскармливания с момента рождения макроорганизма, его иммунологические и генетические особенности, регион проживания, курение, физическую активность, возраст, прием лекарственных препаратов, таких как антибиотики, и пр. [32, 40–43].

Функции кишечной микробиоты разнообразны и играют значимую роль в макроорганизме, но в то же время сложны и не полностью изучены (рис. 1) [40, 41]. Наибольший интерес в настоящее время вызывают сложные и многогранные взаимоотношения кишечной микробиоты и иммунной системы. Уже в процессе рождения при контакте с родовыми путями матери происходит колонизация ЖКТ и других ниш новорожденного. Кроме того, важное значение в этом процессе имеют компоненты грудного молока матери, обеспечивающие не только пассивную иммунологическую защиту новорожденного, но и формирование здоровой микробиоты кишечника. Первые годы жизни считаются критическими в установлении связи между кишечной микробиотой и иммунной системой. Это необходимо для полноценного формирования иммунной системы и поддержания иммунного гомеостаза на последующих этапах жизни [44, 45]. Безусловно, влияние микробиоты ЖКТ на функционирование врожденного и приобретенного иммунитета находит свое отражение и в функционировании отдельных органов и их систем. Таким образом, иммунная система может являться связующим звеном между микробиотой и организмом в целом, формируя так называемые оси «кишечник – орган». Наиболее изученной является ось «кишечник – головной мозг», однако в данный момент активно изучаются связи кишечной микробиоты с другими органами, в частности легкими и почками [46, 47].

● **Рисунок 1.** Функции кишечной микробиоты

● **Figure 1.** Functions of gut microbiota



ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА – ГДЕ СВЯЗЬ?

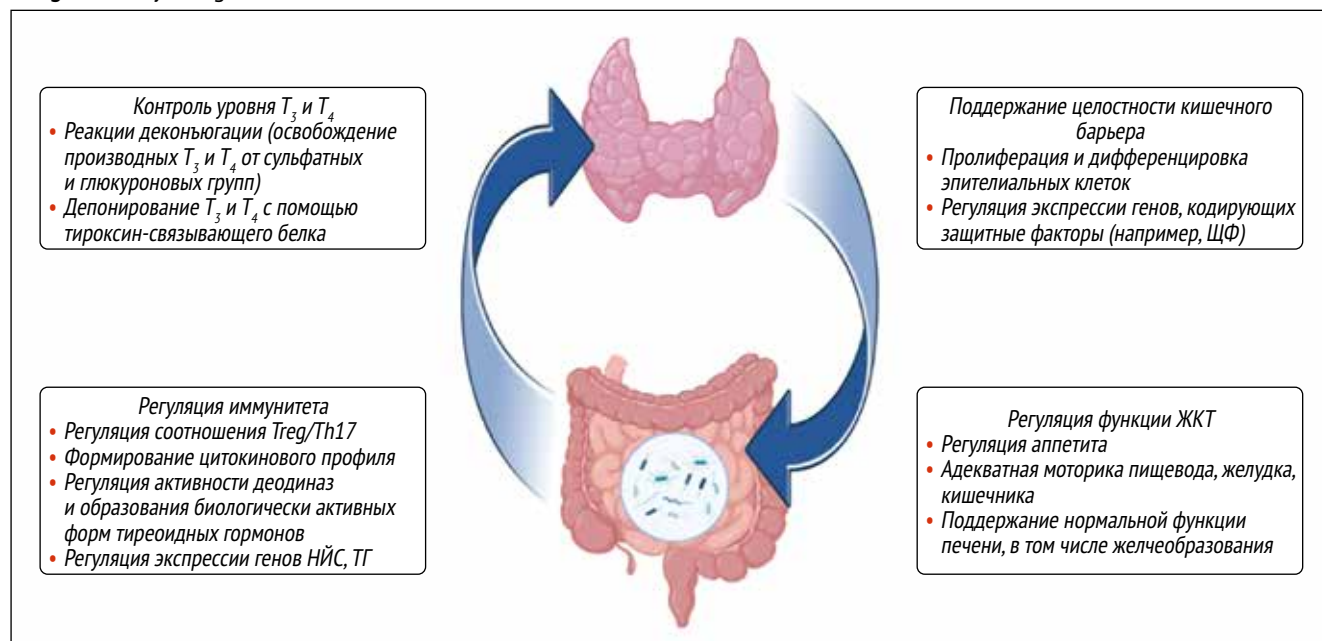
Исследования взаимосвязи кишечной микробиоты и щитовидной железы легли в основу формирования теории оси «кишечник – щитовидная железа» (рис. 2). Несмотря на то что аутоиммунные заболевания щитовидной железы довольно распространены в общей популяции, работ, посвященной данной проблематике, проведено не так много.

Кишечная микробиота принимает участие в метаболизме тиреоидных гормонов и обеспечивает их энтерогепатическую циркуляцию. Трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4) подвергаются не только дейодированию, но и конъюгации с сульфатом или глюкуроновой кислотой, что приводит к потере их биологической активности. Выделение конъюгированных метаболитов тиреоидных гормонов происходит преимущественно с желчью через ЖКТ. Однако в просвете кишечника под действием бактериальных ферментов, сульфатазы и β -глюкуронидазы происходит освобождение молекул T_3 и T_4 от сульфатных и глюкуроновых групп. Деконъюгированные тиреоидные гормоны и их дериваты могут всасываться из просвета кишечника и снова поступать в системный кровоток. Также было показано, что бактерии *Escherichia coli* способны синтезировать тироксин-связывающий белок и, как следствие, формировать депо T_3 и T_4 . Таким образом, микробиота кишечника может играть роль регулирующего и депонирующего фактора, обеспечивающего постоянную концентрацию тиреоидных гормонов в макроорганизме [48–50].

Предполагается, что одним из связующих звеньев между щитовидной железой и микроорганизмами ЖКТ является иммунная система. Бутират, один из продуктов жизнедеятельности кишечной микробиоты, может оказывать противовоспалительные эффекты за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL) 6, фактор некроза опухоли α (TNF- α)) и относительного увеличения пула регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) по сравнению с пулом Т-хелперов 17-го типа (Th17) [51–53]. При этом микробиота продуцирует и другие вещества, в частности липополисахариды, которые

увеличивают образование провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF- α [54, 55]. Исследования показывают, что при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы наблюдается преобладание эффектов Th17 над эффектами Treg, а также повышение уровня ряда цитокинов, например, IL-1, IL-6, TNF- α . Это подчеркивает потенциальную роль микробиоты как одного из факторов, оказывающих влияние на развитие аутоиммунного процесса [56–61]. Кроме того, предполагается, что липополисахариды и цитокины могут оказывать влияние как на центральные звенья регуляции функции

● **Рисунок 2.** Ось «кишечник – щитовидная железа»
 ● **Figure 2.** Thyroid-gut axis



Treg – регуляторные Т-лимфоциты; Th17 – Т-хелперы 17-го типа; T_3 – трийодтиронин; T_4 – тироксин; ЩФ – щелочная фосфатаза; НИС – натрий-йодный симпортер; ТГ – тиреоглобулин; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

щитовидной железы, так и на ткани-мишени тиреоидных гормонов за счет изменения активности дейодиназ. В исследованиях было показано увеличение активности дейодиназы 2-го типа и снижение активности дейодиназы 3-го типа в гипоталамусе, что приводит к увеличению концентрации T_3 в центральной нервной системе и подавлению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Снижение активности дейодиназы 1-го типа в печени может привести к снижению образования T_3 в печени [62–66]. Экспериментальные исследования также показали, что клетки щитовидной железы способны изменять свою активность под действием липополисахаридов, в частности посредством активации толл-подобного рецептора 4-го типа (TLR4). Под действием липополисахаридов в тиреоцитах происходит усиление экспрессии генов тиреоглобулина и натрий-йодного симпортера [67–69].

Примечательно, что тиреоидные гормоны способны регулировать проницаемость кишечного барьера, в том числе для веществ бактериального происхождения. T_3 и T_4 не только обеспечивают нормальные процессы регенерации и дифференциации кишечного эпителия, но и изменяют экспрессию генов защитных факторов, например щелочной фосфатазы, которая осуществляет деактивацию липополисахаридов путем дефосфорилирования [48]. Показана также роль бутирата в возможности поддержания целостности и нормальной проницаемости кишечного барьера за счет как противовоспалительных эффектов, так и регуляции пролиферации эпителиоцитов ЖКТ и изменения в них экспрессии ряда белков, например клаудина и мунина 2. Снижение образования бутирата вследствие недостаточного поступления пищевых волокон и (или) изменения состава микробиоты может привести к повышению проницаемости кишечного барьера, в том числе для липополисахарида [70, 71]. Подобные

изменения могут привести к развитию гастроинтестинальных расстройств и, как следствие, нарушению всасывания левотироксина натрия и других лекарств, применяемых при лечении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, и даже потенцировать развитие некоторых побочных эффектов [72, 73]. Также отмечается, что доза левотироксина натрия, необходимая для достижений целевых показателей тиреотропного гормона при лечении субклинического гипотиреоза, может варьировать в зависимости от состава кишечной микробиоты [74].

При этом прием лекарств, применяемых при лечении патологии щитовидной железы, может оказывать влияние на состав микробиоты. Было продемонстрировано, что именно прием левотироксина натрия и в меньшей степени непосредственно манифестный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ) ассоциированы с синдромом избыточного бактериального роста, несмотря на достижение эутиреоза. Это может говорить в пользу возможных лекарственно-индуцированных изменений кишечной микробиоты. При этом связь между синдромом избыточного бактериального роста и перенесенным оперативным вмешательством на щитовидной железе не выявлена, что может быть объяснено проведением частичных резекций и, как следствие, снижением частоты назначения левотироксина натрия [75, 76]. Кроме того, в одном из исследований у пациентов на фоне 6-месячного приема 10–30 мг тиамазола в сутки состав микробиоты кишечника отличался по сравнению как с контрольной группой, так и с группой пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса (БГ) до инициации терапии [77].

Кишечная микробиота вырабатывает триметиламин (ТМА), который метаболизируется в печени под действием флаavin-зависимой монооксигеназы 3-го типа (ФМО 3) с образованием триметиламин-N-оксида (ТМАО) –

биологически активного вещества, повышенное содержание которого ассоциировано с риском развития сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых (в том числе инфаркта миокарда и инсульта) и почечных заболеваний, желудочковых аритмий. Тиамазол способен ингибировать ФМО 3, тем самым способствуя снижению образования ТМАО и, как следствие, накоплению ТМА. Таким образом, развивается триметиламинурия, клинически характеризующаяся появлением рыбного запаха. С одной стороны, исследования показывают, что ингибирование ФМО 3 может благоприятно сказаться на липидном и углеводном обмене. С другой стороны, было экспериментально показано, что выключение гена ФМО 3 усугубляет стресс эндоплазматического ретикулума в гепатоцитах и приводит к активации провоспалительных сигнальных путей. Таким образом, требуются дополнительные исследования по данному вопросу [78–83]. Стоит также отметить, что другой антитиреоидный препарат, пропилтиоурацил, является субстратом для ФМО 3 [84]. При этом кишечная микробиота способна продуцировать бактериальную ТМА-монооксигеназу, отвечающую, также как и ФМО 3, за оксигенацию ТМА. В связи со схожей ферментативной активностью допустимо предположить, что пропилтиоурацил может быть также субстратом и для бактериальной ТМА-монооксигеназы. Таким образом, нельзя исключить влияние бактериальных ферментативных систем на метаболизм пропилтиоурацила и ряда других лекарств [85].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ГИПОТИРЕОЗ

На сегодняшний день опубликовано несколько исследований, посвященных изучению состава микробиоты ЖКТ при первичном гипотиреозе. Стоит обратить внимание на то, что не опубликованы работы, посвященные изменению кишечной микробиоты у пациентов с гипотиреозом неиммунной природы. Таким образом, наиболее изученной является взаимосвязь кишечной микробиоты и гипотиреоза в исходе АИТ.

Показатель α -разнообразия отражает видовое богатство в заданном месте обитания и является одним из основных в оценке состава кишечной микробиоты [86]. В ряде исследований достоверной разницы по α -разнообразию между пациентами с АИТ и здоровыми добровольцами не было выявлено [87–89]. Тем не менее этот показатель может быть понижен или повышен по сравнению с контрольными группами [90–93]. При этом увеличение α -разнообразия может свидетельствовать о синдроме избыточного бактериального роста [93].

Показатель β -разнообразия, по сути, характеризует различие в составе микробиоты образцов [86]. На основе этого показателя было продемонстрировано, что состав микробиоты у пациентов с АИТ по сравнению с контрольной группой может отличаться [92]. Кроме того, некоторые работы показали отсутствие статистически значимой разницы между пациентами с АИТ и БГ, что может свидетельствовать в пользу единства патогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [88, 89].

Особое внимание уделяется композиционному составу кишечной микробиоты. При АИТ может наблюдаться относительное повышение содержания бактерий типа *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Actinomycetes*, *Cyanobacteria* и снижение содержания бактерий типа *Firmicutes*, хотя имеются противоположные данные о снижении числа *Bacteroidetes* и увеличении числа *Firmicutes* [87–89, 94]. На уровне семейств может быть увеличено содержание *Victivallaceae* и уменьшено содержание *Verrucomicrobiaceae*, *Bacillaceae* [88, 92]. У пациентов с АИТ может отмечаться увеличение числа бактерий класса *Erysipelotrichia* [88]. На родовом уровне изменяется содержание *Bacteroides* (как в большую, так и в меньшую сторону), увеличивается доля *Fusobacterium*, *Sutterella*, *Veillonella*, *Escherichia* – *Shigella*, *Parasutterella*, *Ruminococcus_2*, уменьшается доля *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Megamonas*, *Blautia*, *Lachnoclostridium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Prevotella_9*, *Dialister*, *Alloprevotella*, *Lachnoclostridium*, *Phascolarctobacterium*, *Parabacteroides* и *Alloprevotella* [87, 88, 92–94].

Особый интерес представляет работа J. Liu et al., в которой сравнивался состав кишечной микробиоты у пациентов с впервые выявленным АИТ с нарушением функции щитовидной железы и без него. В исследовании было показано, что у здоровых добровольцев и у пациентов с АИТ без нарушения функции щитовидной железы в образцах имеется довольно большое количество бактерий рода *Lachnoclostridium* и *Holdemania*. У пациентов с АИТ вне зависимости от нарушения функции щитовидной железы увеличено число бактерий *Akkermansia*. Бактериями рода *Ralstonia*, *Fournierella* и *Megamonas* были обогащены образцы пациентов с АИТ в эутиреозе, тогда как бактериями *Acetivomaculum*, *Shuttleworthia*, *Flavobacteriaceae*, *unclassified_c_Clostridia*, *Lachnospiraceae_NC2004_group* и *unclassified_o_Oscillospirales* – с АИТ и гипотиреозом [91].

Не меньший интерес вызывает исследование M. Wu et al. на популяции беременных женщин. Было показано, что состав и метаболическая активность кишечной микробиоты отличаются у беременных женщин с субклиническим гипотиреозом в зависимости от носительства антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) и выбранной тактики лечения. Так, у анти-ТПО (+) женщин, не получающих левотироксин натрия, в составе микробиоты отмечается увеличение числа представителей рода *Subdoligranulum*, в то время как у получающих левотироксин натрия наблюдается снижение числа представителей *Ruminococcus sp.* при приеме низких доз и *Bacteroides massiliensis* – при приеме высоких [95].

Накопленные в наблюдательных исследованиях данные о связи между АИТ и кишечной микробиотой послужили фундаментом для дальнейшего, более глубокого и практико-ориентированного изучения проблемы. В декабре 2024 г. ожидается окончание двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, посвященного принципиально новому подходу в лечении манифестного гипотиреоза в исходе АИТ – трансплантации кишечной микробиоты. Проведение такого исследования уже

говорит о значимости и все возрастающем интересе к изучению микробиоты человека, в том числе в контексте тиреоидологии [96].

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ТИРЕОТОКСИКОЗ

Анализ литературы не выявил также исследований по изменению состава кишечной микробиоты у пациентов с тиреотоксикозом неиммунной этиологии. В данном разделе будут рассмотрены изменения в составе кишечной микробиоты у пациентов с БГ.

I. Cornejo-Pareja et al. в своей работе продемонстрировали изменение состава кишечной микробиоты за счет значимого увеличения числа *Fusobacteriaceae*, *Fusobacterium* и *Sutterella* по сравнению с контрольной группой, при этом представители семейства *Prevotellaceae* и рода *Prevotella* были преобладающими [92]. При сравнении с группой с АИТ, в отличие от исследования Н.Т. El-Zawawy et al., были обнаружены статистически значимые различия: в группе с АИТ было увеличено содержание бактерий семейств *Victivallaceae*, *Streptococcaceae* и *Rikenellaceae*, а преобладающими были представители *Streptococcus*, *Alistipes*, *Anaerostipes*, *Dorea* и *Haemophilus*. Общим изменением для пациентов как с АИТ, так и с БГ является снижение *Faecalibacterium* [89, 92]. F. Zhao et al. также выявили схожие изменения кишечной микробиоты у пациентов с АИТ и БГ, а именно увеличение содержания бактерий *Erysipelotrichia*, *Cyanobacteria*, *Ruminococcus_2* и уменьшение содержания *Bacillaceae* и *Megamonas* [88].

В исследовании S.C. Chang et al. бактериальное богатство и биоразнообразие у пациентов с БГ не отличались от здоровых добровольцев, однако состав кишечной микробиоты был изменен за счет снижения числа представителей типа *Firmicutes* и увеличения числа представителей типа *Bacteroidetes*; с наличием БГ ассоциируются семейства *Prevotellaceae* и *Veillonellaceae*, а также род *Prevotella_9* [97]. В то же время в ряде исследований показатель α -разнообразия был снижен [63, 77, 98–102].

В египетской популяции также было выявлено уменьшение отношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, а также снижение числа *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, но не только при БГ, но и при АИТ [89]. J. Chen et al. продемонстрировали увеличение числа бактерий родов *Lactobacillus*, *Veillonella* и *Streptococcus* у пациентов с БГ. Примечательно, что после нормализации функции щитовидной железы наблюдалось значимое снижение числа представителей родов *Blautia*, *Corynebacter*, *Ruminococcus* и *Streptococcus* и увеличение числа представителей рода *Phascolarctobacterium*. W. Jiang et al. выявили уменьшение доли *Firmicutes* и увеличение – *Bacteroidetes* по сравнению с контролем. На родовом уровне в большей степени увеличивалось число *Bacteroides* и *Lactobacillus* и в меньшей – *Blautia*, *Anaerostipes*, *Collinsella*, *Dorea* и некоторых других [101]. В работе M. Yan et al. у пациентов с БГ по сравнению со здоровыми добровольцами было увеличено число *Bacilli*, *Lactobacillales*, *Prevotella*, *Megamonas*, *Veillonella* и снижено число *Ruminococcus*, *Rikenellaceae* и *Alistipes* [99].

В исследовании H.M. Ishaq et al. на уровне семейств было увеличено содержание *Prevotellaceae*, *Pasteurellaceae* и уменьшено *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Rikenellaceae*. На родовом уровне наблюдалось снижение численности *Alistipes* и *Faecalibacterium* при увеличении численности *Prevotella_9* и *Haemophilus*. На видовом уровне отмечалось повышение числа *Haemophilus parainfluenza* [100].

У пациентов с БГ и дефицитом витамина D также наблюдается снижение числа *Firmicutes* и увеличение числа *Actinobacteria*. На родовом уровне у пациентов было повышено содержание *Bifidobacterium*, *Collinsella* и *Pediococcus*, но снижено содержание *Roseburia* и *Dialister* [103].

В одном из наиболее крупных исследований на европейской популяции подчеркиваются отличия от результатов других исследований, выполненных преимущественно на китайской популяции. Так, в группе пациентов с БГ и эндокринной офтальмопатией (ЭОП) отношение *Firmicutes* к *Bacteroidetes* было значимо выше по сравнению с контрольной группой. Однако необходимо отметить, что примерно 24% пациентов с ЭОП находились в эутиреозе, что могло повлиять на полученные результаты. Также была выявлена разница между пациентами, получающими и не получающими лечение: на фоне лечения число *Bilophila*, *Ruminococcaceae* UCG-245010 и *Actinomyces spp.* было снижено, в то время как число *Roseburia spp.* увеличено [104].

Изменения кишечной микробиоты на фоне лечения также изучались в другом исследовании. Было продемонстрировано, что в группе без лечения представителей *Bifidobacterium* и *Collinsella* было больше. В группе пациентов, получающих лечение, бактерий *Bacteroides* было больше, тогда как бактерий *Prevotella* и *Dialister* – меньше по сравнению с контролем. В группе пациентов, не получающих лечение, доля *Prevotella* и *Collinsella* была выше по сравнению с группой пациентов, получающих лечение. После лечения тиамазолом отмечается снижение числа бактерий рода *Bifidobacterium* и увеличение числа бактерий рода *Roseburia*. Рост числа *Roseburia* может благоприятно сказаться на течении БГ ввиду иммуномодулирующих свойств этого рода бактерий [77].

Ряд исследований также были выполнены на популяции пациентов с ЭОП [104–107]. Так, в одном из исследований выявлено снижение биоразнообразия в исследуемой группе, в которую были включены пациенты преимущественно с ЭОП в сочетании с тиреотоксикозом. Также в исследуемой группе доля *Bacteroidetes* значимо увеличена, а *Firmicutes* – уменьшена. Доля семейства *Prevotellaceae* увеличена, а доли родов *Blautia*, *Fusicatenibacter*, *Butyricoccus*, *Anaerostipes* и *Collinsella* значительно уменьшены у пациентов с ЭОП в гипертиреозе [107]. В другом исследовании выявлены различия в составе микробиоты ЖКТ между эутиреоидными пациентами с БГ без ЭОП и эутиреоидными пациентами с ЭОП. Однако при оценке результатов необходимо учитывать и возможные изменения микробиотного состава в связи с приемом тиреостатиков [106].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день опубликовано относительно небольшое количество исследований, посвященных изучению оси «кишечная микробиота – щитовидная железа», и в первую очередь это связано с ограниченной доступностью методов изучения состава кишечной микробиоты. Кроме того, результаты исследований неоднозначны, значительно различаются в популяциях, что определяет необходимость дальнейшего изучения вопроса. Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют сделать вывод о том, что микробиота ЖКТ является потенциальной точкой приложения для лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Поскольку состав микробиоты

может зависеть от множества факторов, в том числе ряда социально-экономических и географических, требуется более детальное изучение особенностей состава кишечной микробиоты на популяционном уровне с внедрением единого протокола сбора и анализа образцов кала для исследования. Необходимо проведение более надежных фундаментальных и клинических исследований для выявления конкретных взаимосвязей и механизмов развития патологии щитовидной железы в зависимости от изменения состава кишечной микробиоты, а также оценки потенциальной возможности ее использования с терапевтической целью.



Поступила / Received 02.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2024

Принята в печать / Accepted 22.02.2024

Список литературы / References

- Liu X, Cheng Y, Zang D, Zhang M, Li X, Liu D et al. The Role of Gut Microbiota in Lung Cancer: From Carcinogenesis to Immunotherapy. *Front Oncol*. 2021;11:720842. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.720842>.
- Rebersek M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1325. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09054-2>.
- Ruo SW, Alkayali T, Win M, Tara A, Joseph C, Kannan A et al. Role of Gut Microbiota Dysbiosis in Breast Cancer and Novel Approaches in Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. 2021;13(8):e17472. <https://doi.org/10.7759/cureus.17472>.
- Fujita K, Matsushita M, Banno E, De Velasco MA, Hatano K, Nonomura N, Uemura H. Gut microbiome and prostate cancer. *Int J Urol*. 2022;29(8):793–798. <https://doi.org/10.1111/iju.14894>.
- Han M, Wang N, Han W, Ban M, Sun T, Xu J. Gut Microbes in Gynecologic Cancers: Causes or Biomarkers and Therapeutic Potential. *Front Oncol*. 2022;12:902695. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.902695>.
- Chen Y, Ma J, Dong Y, Yang Z, Zhao N, Liu Q et al. Characteristics of Gut Microbiota in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Microbiol*. 2022;13:913718. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.913718>.
- Yang J, Zhou X, Liu X, Ling Z, Ji F. Role of the Gastric Microbiome in Gastric Cancer: From Carcinogenesis to Treatment. *Front Microbiol*. 2021;12:641322. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.641322>.
- Kang Y, Cai Y, Yang Y. The Gut Microbiome and Hepatocellular Carcinoma: Implications for Early Diagnostic Biomarkers and Novel Therapies. *Liver Cancer*. 2021;11(2):113–125. <https://doi.org/10.1159/000521358>.
- Rahman MM, Islam F, Harun-Or-Rashid M, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:903570. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.903570>.
- Zhu M, Liu X, Ye Y, Yan X, Cheng Y, Zhao L et al. Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease. *Front Immunol*. 2022;13:937555. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.937555>.
- Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(1):1–15. <https://doi.org/10.3233/JAD-161141>.
- Taniya MA, Chung HJ, Al Mamun A, Alam S, Aziz MA, Emon NU et al. Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:915701. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.915701>.
- Zhao T, Wei Y, Zhu Y, Xie Z, Hai Q, Li Z, Qin D. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front Immunol*. 2022;13:1007165. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007165>.
- Zhang L, Qing P, Yang H, Wu Y, Liu Y, Luo Y. Gut Microbiome and Metabolites in Systemic Lupus Erythematosus: Link, Mechanisms and Intervention. *Front Immunol*. 2021;12:686501. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686501>.
- Xu X, Ying J. Gut Microbiota and Immunotherapy. *Front Microbiol*. 2022;13:945887. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.945887>.
- Altieri C, Speranza B, Corbo MR, Sinigaglia M, Bevilacqua A. Gut-Microbiota, and Multiple Sclerosis: Background, Evidence, and Perspectives. *Nutrients*. 2023;15(4):942. <https://doi.org/10.3390/nu15040942>.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergés MC, Charles T et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>.
- Reynoso-García J, Miranda-Santiago AE, Meléndez-Vázquez NM, Acosta-Pagán K, Sánchez-Rosado M, Díaz-Rivera J et al. A complete guide to human microbiomes: Body niches, transmission, development, dysbiosis, and restoration. *Front Syst Biol*. 2022;2:951403. <https://doi.org/10.3389/fsysb.2022.951403>.
- Martínez JE, Vargas A, Pérez-Sánchez T, Encío JJ, Cabello-Olmo M, Barajas M. Human Microbiota Network: Unveiling Potential Crosstalk between the Different Microbiota Ecosystems and Their Role in Health and Disease. *Nutrients*. 2021;13(9):2905. <https://doi.org/10.3390/nu13092905>.
- Kastl AJ Jr, Terry NA, Wu GD, Albenberg LG. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020;9(1):33–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.07.006>.
- Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)*. 2014;13(6):17–22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566439/>.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.
- Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):7493–7519. <https://doi.org/10.3390/ijms16047493>.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
- Bourdeau-Julien I, Castonguay-Paradis S, Rochefort G, Perron J, Lamarche B, Flaman N et al. The diet rapidly and differentially affects the gut microbiota and host lipid mediators in a healthy population. *Microbiome*. 2023;11(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01469-2>.
- Mansour SR, Moustafa MAA, Saad BM, Hamed R, Moustafa AA. Impact of diet on human gut microbiome and disease risk. *New Microbes New Infect*. 2021;41:100845. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100845>.
- Su Q, Liu Q. Factors Affecting Gut Microbiome in Daily Diet. *Front Nutr*. 2021;8:644138. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.644138>.
- Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):705–715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>.
- Fu J, Zheng Y, Gao Y, Xu W. Dietary Fiber Intake and Gut Microbiota in Human Health. *Microorganisms*. 2022;10(12):2507. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122507>.
- Koliada A, Moseiko V, Romanenko M, Piven L, Lushchak O, Kryzhanovska N et al. Seasonal variation in gut microbiota composition: cross-sectional evidence from Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01786-8>.
- Baniel A, Amato KR, Beehner JC, Bergman TJ, Mercer A, Perlman RF et al. Seasonal shifts in the gut microbiome indicate plastic responses to diet

- in wild geladas. *Microbiome*. 2021;9(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00977-9>.
37. Song F, Xu Y, Peng P, Li H, Zheng R, Zhang H et al. Seasonal Changes in the Structure and Function of Gut Microbiota in the Muskrat (*Ondatra zibethicus*). *Metabolites*. 2023;13(2):248. <https://doi.org/10.3390/metabo13020248>.
 38. Matsumoto S, Ren L, Iigo M, Murai A, Yoshimura T. Mimicking seasonal changes in light-dark cycle and ambient temperature modulates gut microbiome in mice under the same dietary regimen. *PLoS ONE*. 2023;18(2):e0278013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278013>.
 39. Arreaza-Gil V, Escobar-Martínez I, Suárez M, Bravo FI, Muguerza B, Arola-Arnal A, Torres-Fuentes C. Gut Seasons: Photoperiod Effects on Fecal Microbiota in Healthy and Cafeteria-Induced Obese Fisher 344 Rats. *Nutrients*. 2022;14(3):722. <https://doi.org/10.3390/nu14030722>.
 40. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*. 2019;7:e7502. <https://doi.org/10.7717/peerj.7502>.
 41. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787–8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>.
 42. Gaulke CA, Sharpton TJ. The influence of ethnicity and geography on human gut microbiome composition. *Nat Med*. 2018;24(10):1495–1496. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0210-8>.
 43. Syromyatnikov M, Nesterova E, Gladikh M, Smirnova Y, Gryaznova M, Popov V. Characteristics of the Gut Bacterial Composition in People of Different Nationalities and Religions. *Microorganisms*. 2022;10(9):1866. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091866>.
 44. Ho HE, Bunyavanich S. Role of the Microbiome in Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(4):27. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0780-z>.
 45. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020;30(6):492–506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>.
 46. Guo Y, Chen X, Gong P, Li G, Yao W, Yang W. The Gut-Organ-Axis Concept: Advances the Application of Gut-on-Chip Technology. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):4089. <https://doi.org/10.3390/ijms24044089>.
 47. Liu L, Huh JR, Shah K. Microbiota and the gut-brain-axis: Implications for new therapeutic design in the CNS. *EBioMedicine*. 2022;77:103908. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103908>.
 48. Fenneman AC, Bruinstroop E, Nieuwoudorp M, van der Spek AH, Boelen A. A Comprehensive Review of Thyroid Hormone Metabolism in the Gut and Its Clinical Implications. *Thyroid*. 2023;33(1):32–44. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0491>.
 49. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E et al. (eds.). *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285545/>.
 50. Salvatore G, Covelli I, Roche J. La fixation des hormones thyroïdiennes par *Escherichia coli* et son mécanisme. *Gen Comp Endocrinol*. 1963;3(1):15–25. [https://doi.org/10.1016/0016-6480\(63\)90042-x](https://doi.org/10.1016/0016-6480(63)90042-x).
 51. Asarat M, Apostolopoulos V, Vasiljevic T, Donkor O. Short-Chain Fatty Acids Regulate Cytokines and Th17/Treg Cells in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells in vitro. *Immunol Invest*. 2016;45(3):205–222. <https://doi.org/10.3109/08820139.2015.1122613>.
 52. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*. 2020;12(6):1769. <https://doi.org/10.3390/nu12061769>.
 53. Segain JP, Ringeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF-kappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut*. 2000;47(3):397–403. <https://doi.org/10.1136/gut.47.3.397>.
 54. Meng F, Lowell CA. Lipopolysaccharide (LPS)-induced macrophage activation and signal transduction in the absence of Src-family kinases Hck, Fgr, and Lyn. *J Exp Med*. 1997;185(9):1661–1670. <https://doi.org/10.1084/jem.185.9.1661>.
 55. Chaiwut R, Kasinrer W. Very low concentration of lipopolysaccharide can induce the production of various cytokines and chemokines in human primary monocytes. *BMC Res Notes*. 2022;15(1):42. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-05941-4>.
 56. Mazzieri A, Montanucci P, Basta G, Calafiore R. The role behind the scenes of Tregs and Th17s in Hashimoto's thyroiditis: Toward a pivotal role of FOXP3 and BACH2. *Front Immunol*. 2022;13:1098243. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1098243>.
 57. Li C, Yuan J, Zhu YF, Yang XJ, Wang Q, Xu J et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40(1–2):245–252. <https://doi.org/10.1159/000452541>.
 58. Kustrimovic N, Gallo D, Piantanida E, Bartalena L, Lai A, Zerbinati N et al. Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Graves' Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16432. <https://doi.org/10.3390/ijms242216432>.
 59. Park JH, Jeong SY, Choi AJ, Kim SJ. Lipopolysaccharide directly stimulates Th17 differentiation in vitro modulating phosphorylation of RelB and NF-κB1. *Immunol Lett*. 2015;165(1):10–19. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.03.003>.
 60. Pedro AB, Romaldini JH, Takei K. Changes of serum cytokines in hyperthyroid Graves' disease patients at diagnosis and during methimazole treatment. *Neuroimmunomodulation*. 2011;18(1):45–51. <https://doi.org/10.1159/000311519>.
 61. Siddiq A, Naveed AK, Ghaffar N, Aamir M, Ahmed N. Association of Pro-Inflammatory Cytokines with Vitamin D in Hashimoto's Thyroid Autoimmune Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(5):853. <https://doi.org/10.3390/medicina59050853>.
 62. Kondo K, Harbuz MS, Levy A, Lightman SL. Inhibition of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in response to lipopolysaccharide is independent of changes in circulating corticosteroids. *Neuroimmunomodulation*. 1997;4(4):188–194. <https://doi.org/10.1159/000097337>.
 63. Yang N, Zhang DL, Hao JY, Wang G. Serum levels of thyroid hormones and thyroid stimulating hormone in patients with biliogenic and hyperlipidaemic acute pancreatitis: Difference and value in predicting disease severity. *J Int Med Res*. 2016;44(2):267–277. <https://doi.org/10.1177/0300060515618052>.
 64. Sánchez E, Singru PS, Fekete C, Lechan RM. Induction of type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus by bacterial lipopolysaccharide: role of corticosterone. *Endocrinology*. 2008;149(5):2484–2493. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1697>.
 65. De Vries EM, Surovtseva O, Vos WG, Kunst RF, van Beeren M, Kwakkel J et al. Downregulation of Type 3 Deiodinase in the Hypothalamus During Inflammation. *Thyroid*. 2019;29(9):1336–1343. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0201>.
 66. Kahl S, Elsasser TH, Blum JW. Effect of endotoxin challenge on hepatic 5-deiodinase activity in cattle. *Domest Anim Endocrinol*. 2000;18(1):133–143. [https://doi.org/10.1016/s0739-7240\(99\)00069-7](https://doi.org/10.1016/s0739-7240(99)00069-7).
 67. Nicola JP, Vélez ML, Lucero AM, Fozzatti L, Pellizas CG, Masini-Repiso AM. Functional toll-like receptor 4 conferring lipopolysaccharide responsiveness is expressed in thyroid cells. *Endocrinology*. 2009;150(1):500–508. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0345>.
 68. Nicola JP, Nazar M, Mascanfroni ID, Pellizas CG, Masini-Repiso AM. NF-kappaB p65 subunit mediates lipopolysaccharide-induced Na⁺/I⁻ symporter gene expression by involving functional interaction with the paired domain transcription factor Pax8. *Mol Endocrinol*. 2010;24(9):1846–1862. <https://doi.org/10.1210/me.2010-0102>.
 69. Vélez ML, Costamagna E, Kimura ET, Fozzatti L, Pellizas CG, Montesinos MM et al. Bacterial lipopolysaccharide stimulates the thyrotropin-dependent thyroglobulin gene expression at the transcriptional level by involving the transcription factors thyroid transcription factor-1 and paired box domain transcription factor 8. *Endocrinology*. 2006;147(7):3260–3275. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0789>.
 70. Pérez-Reytor D, Puebla C, Karahanian E, García K. Use of Short-Chain Fatty Acids for the Recovery of the Intestinal Epithelial Barrier Affected by Bacterial Toxins. *Front Physiol*. 2021;12:650313. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.650313>.
 71. Mendoza-León MJ, Mangalam AK, Regalado A, González-Madrid E, Rangel-Ramírez MA, Álvarez-Mardonez O et al. Gut microbiota short-chain fatty acids and their impact on the host thyroid function and diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1192216. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1192216>.
 72. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr Rev*. 2019;40(1):118–136. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00168>.
 73. Sun J, Zhao F, Lin B, Feng J, Wu X, Liu Y et al. Gut Microbiota Participates in Antithyroid Drug Induced Liver Injury Through the Lipopolysaccharide Related Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2020;11:598170. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.598170>.
 74. Yao Z, Zhao M, Gong Y, Chen W, Wang Q, Fu Y et al. Relation of Gut Microbes and L-Thyroxine Through Altered Thyroxine Metabolism in Subclinical Hypothyroidism Subjects. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:495. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00495>.
 75. Brechmann T, Sperlbauer A, Schmiegel W. Levothyroxine therapy and impaired clearance are the strongest contributors to small intestinal bacterial overgrowth: Results of a retrospective cohort study. *World J Gastroenterol*. 2017;23(5):842–852. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.842>.
 76. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Laginestra A et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4180–4184. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0606>.
 77. Yang M, Zheng X, Wu Y, Zhang R, Yang Q, Yu Z et al. Preliminary Observation of the Changes in the Intestinal Flora of Patients With Graves' Disease Before and After Methimazole Treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:794711. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.794711>.
 78. Li X, Hong J, Wang Y, Pei M, Wang L, Gong Z. Trimethylamine-N-Oxide Pathway: A Potential Target for the Treatment of MAFLD. *Front Mol Biosci*. 2021;8:733507. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.733507>.
 79. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*. 2018;10(10):1398. <https://doi.org/10.3390/nu10101398>.

80. Gawałko M, Agbaedeng TA, Saljic A, Müller DN, Wilck N, Schnabel R et al. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications. *Cardiovasc Res.* 2022;118(11):2415–2427. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab292>.
81. Meng G, Zhou X, Wang M, Zhou L, Wang Z, Wang M et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide activates the cardiac autonomic nervous system and facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia via two different pathways. *EBioMedicine.* 2019;44:656–664. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.066>.
82. Warriar M, Shih DM, Burrows AC, Ferguson D, Gromovsky AD, Brown AL et al. The TMAO-Generating Enzyme Flavin Monooxygenase 3 Is a Central Regulator of Cholesterol Balance. *Cell Rep.* 2015;10(3):326–338. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.036>.
83. Shih DM, Wang Z, Lee R, Meng Y, Che N, Charugundla S et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2015;56(1):22–37. <https://doi.org/10.1194/jlr.M051680>.
84. Krueger SK, Williams DE. Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. *Pharmacol Ther.* 2005;106(3):357–387. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.01.001>.
85. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(11):1839–1850. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.070615>.
86. Andermann T, Antonelli A, Barrett RL, Silvestro D. Estimating Alpha, Beta, and Gamma Diversity Through Deep Learning. *Front Plant Sci.* 2022;13:839407. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.839407>.
87. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H et al. Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid.* 2018;28(2):175–186. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0395>.
88. Zhao H, Yuan L, Zhu D, Sun B, Du J, Wang J. Alterations and Mechanism of Gut Microbiota in Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *Pol J Microbiol.* 2022;71(2):173–189. <https://doi.org/10.33073/pjm-2022-016>.
89. El-Zawawy HT, Ahmed SM, El-Attar EA, Ahmed AA, Roshdy YS, Header DA. Study of gut microbiome in Egyptian patients with autoimmune thyroid diseases. *Int J Clin Pract.* 2021;75(5):e14038. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14038>.
90. Liu S, An Y, Cao B, Sun R, Ke J, Zhao D. The Composition of Gut Microbiota in Patients Bearing Hashimoto's Thyroiditis with Euthyroidism and Hypothyroidism. *Int J Endocrinol.* 2020;5036959. <https://doi.org/10.1155/2020/5036959>.
91. Liu J, Qin X, Lin B, Cui J, Liao J, Zhang F, Lin Q. Analysis of gut microbiota diversity in Hashimoto's thyroiditis patients. *BMC Microbiol.* 2022;22(1):318. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02739-z>.
92. Cornejo-Pareja I, Ruiz-Limón P, Gómez-Pérez AM, Molina-Vega M, Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Differential Microbial Pattern Description in Subjects with Autoimmune-Based Thyroid Diseases: A Pilot Study. *J Pers Med.* 2020;10(4):192. <https://doi.org/10.3390/jpm10040192>.
93. Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, Shahzad M, Hou YJ, Ma C et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *Biomed Pharmacother.* 2017;95:865–874. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.101>.
94. Cayres LCF, de Salis LVV, Rodrigues GSP, Lengert AVH, Biondi APC, Sargentini LDB et al. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Front Immunol.* 2021;12:579140. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.579140>.
95. Wu M, Yang Y, Fan Y, Guo S, Li T, Gu M et al. Characteristics of the Intestinal Flora of TPOAb-Positive Women With Subclinical Hypothyroidism in the Second Trimester of Pregnancy: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:794170. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.794170>.
96. Fenneman AC, Rampanelli E, van der Spek AH, Fliers E, Nieuwendorp M. Protocol for a double-blinded randomised controlled trial to assess the effect of faecal microbiota transplantations on thyroid reserve in patients with subclinical autoimmune hypothyroidism in the Netherlands: the IMITHOT trial. *BMJ Open.* 2023;13(9):e073971. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-073971>.
97. Chang SC, Lin SF, Chen ST, Chang PY, Yeh YM, Lo FS, Lu JJ. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Graves' Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:663131. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.663131>.
98. Chen J, Wang W, Guo Z, Huang S, Lei H, Zhang P et al. Associations between gut microbiota and thyroidal function status in Chinese patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(9):1913–1926. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01507-6>.
99. Yan HX, An WC, Chen F, An B, Pan Y, Jin J et al. Intestinal microbiota changes in Graves' disease: a prospective clinical study. *Biosci Rep.* 2020;40(9):BSR20191242. <https://doi.org/10.1042/BSR20191242>.
100. Ishaq HM, Mohammad IS, Shahzad M, Ma C, Raza MA, Wu X et al. Molecular Alteration Analysis of Human Gut Microbial Composition in Graves' disease Patients. *Int J Biol Sci.* 2018;14(11):1558–1570. <https://doi.org/10.7150/ijbs.24151>.
101. Jiang W, Yu X, Kosik RO, Song Y, Qiao T, Tong J et al. Gut Microbiota May Play a Significant Role in the Pathogenesis of Graves' Disease. *Thyroid.* 2021;31(5):810–820. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0193>.
102. Jiang W, Lu G, Qiao T, Yu X, Luo Q, Tong J et al. Integrated microbiome and metabolome analysis reveals a distinct microbial and metabolic signature in Graves' disease and hypothyroidism. *Heliyon.* 2023;9(11):e21463. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21463>.
103. Yang M, Li F, Zhang R, Wu Y, Yang Q, Wang F et al. Alteration of the Intestinal Microbial Flora and the Serum IL-17 Level in Patients with Graves' Disease Complicated with Vitamin D Deficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(2):225–234. <https://doi.org/10.1159/000518949>.
104. Biscarini F, Masetti G, Muller I, Verhasselt HL, Covelli D, Colucci G et al. Gut Microbiome Associated With Graves Disease and Graves Orbitopathy: The INDIGO Multicenter European Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(8):2065–2077. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad030>.
105. Shi TT, Hua L, Wang H, Xin Z. The Potential Link between Gut Microbiota and Serum TRAb in Chinese Patients with Severe and Active Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2019;9736968. <https://doi.org/10.1155/2019/9736968>.
106. Shi TT, Xin Z, Hua L, Wang H, Zhao RX, Yang YL et al. Comparative assessment of gut microbial composition and function in patients with Graves' disease and Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):297–310. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01298-2>.
107. Shi TT, Xin Z, Hua L, Zhao RX, Yang YL, Wang H et al. Alterations in the intestinal microbiota of patients with severe and active Graves' orbitopathy: a cross-sectional study. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(8):967–978. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-1010-9>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Тульский, О.А. Мыринова, Н.С. Мартиросян, Н.А. Петунина, Ф.В. Валева

Написание текста – А.А. Тульский, Н.С. Мартиросян, А.О. Щетинина, О.А. Мыринова

Сбор и обработка материала – А.А. Тульский, О.А. Мыринова, А.О. Щетинина

Обзор литературы – А.А. Тульский, О.А. Мыринова, А.О. Щетинина

Анализ материала – А.А. Тульский, О.А. Мыринова, А.О. Щетинина

Редактирование – Н.С. Мартиросян, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, М.Э. Тельнова, Ф.В. Валева

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, М.Э. Тельнова, Ф.В. Валева

Contribution of authors:

Concept of the article – Andrey A. Tulsy, Olga A. Myrinova, Narine S. Martirosian, Nina A. Petunina, Farida V. Valeeva

Text development – Andrey A. Tulsy, Narine S. Martirosian, Anna O. Shchetinina, Olga A. Myrinova

Collection and processing of material – Andrey A. Tulsy, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina

Literature review – Andrey A. Tulsy, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina

Material analysis – Andrey A. Tulsy, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina

Editing – Narine S. Martirosian, Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Milena E. Telnova, Farida V. Valeeva

Approval of the final version of the article – Nina A. Petunina, Narine S. Martirosian, Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Milena E. Telnova, Farida V. Valeeva

Информация об авторах:

Тулский Андрей Алексеевич, аспирант кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9403-265X>; andrey.a.tulsky@gmail.com

Мыринова Ольга Александровна, аспирант кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7893-145X>; olala.morozova@mail.ru

Щетинина Анна Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; shchetinina_a_o@staff.sechenov.ru

Мартirosян Нарине Степановна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; martirosyan_n_s@staff.sechenov.ru

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_e_v_2@staff.sechenov.ru

Кузина Ирина Александровна, ассистент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; kuzina_i_a@staff.sechenov.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; telnova_m_e@staff.sechenov.ru

Валеева Фарида Вадутовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>; val-farida@yandex.ru

Петункина Нина Александровна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; petunina_n_a@staff.sechenov.ru

Information about authors:

Andrey A. Tulskey, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9403-265X>; andrey.a.tulsky@gmail.com

Olga A. Myrinova, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7893-145X>; olala.morozova@mail.ru

Anna O. Shchetinina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; shchetinina_a_o@staff.sechenov.ru

Narine S. Martirosian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; martirosyan_n_s@staff.sechenov.ru

Ekaterina V. Goncharova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_e_v_2@staff.sechenov.ru

Irina A. Kuzina, Assistant at the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; kuzina_i_a@staff.sechenov.ru

Milena E. Telnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; telnova_m_e@staff.sechenov.ru

Farida V. Valeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>; val-farida@yandex.ru

Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; petunina_n_a@staff.sechenov.ru

Паллиативная медицинская помощь при хронической сердечной недостаточности: немедикаментозные методы облегчения основных симптомов

В.И. Шевцова✉, <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>, shevvi17@yandex.ru

А.А. Пашкова, <https://orcid.org/0009-0002-9026-7763>, zuikova-terapia23@mail.ru

М.Г. Колпачева, <https://orcid.org/0009-0000-4851-9766>, marina.kolpacheva.1997@mail.ru

В.Н. Саламатова, <https://orcid.org/0009-0009-3171-2880>, valeriyasalamatova@gmail.com

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность является одной из основных причин роста смертности и инвалидизации населения по всему миру. На конечных стадиях хронической сердечной недостаточности, когда изнуряющие пациентов симптомы уже не поддаются лечению, встает вопрос об оказании паллиативной медицинской помощи. На сегодняшний день в актуальных клинических рекомендациях и руководствах отсутствуют данные о проведении паллиативных мероприятий в отношении данной категории пациентов. В таких условиях врачи часто не понимают, какую тактику ведения им необходимо избрать. Потому возрастает важность интеграции паллиативной медицинской помощи в лечение хронической сердечной недостаточности. Множество симптомов, сопряженных с терминальными стадиями хронической сердечной недостаточности, оказывают негативное влияние на общее состояние и качество жизни пациентов. Основными из них выступают одышка, боль, проявления астении, а также расстройства тревожно-депрессивного характера. В целях максимально возможного улучшения качества жизни таких пациентов паллиативная медицинская помощь должна быть комплексной: регулярная фармакотерапия, назначенная в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и сочетающаяся с различными немедикаментозными методами купирования основных симптомов. В качестве методов могут рассматриваться основные мероприятия кардиореабилитации, включающие регулярные физические тренировки, обучение соблюдению режима лечения, методикам управления стрессом, психологическую поддержку. Важное значение в организации паллиативной медицинской помощи имеют взаимоотношения пациентов и лиц, обеспечивающих уход, с медицинскими работниками. Адекватная и своевременная коммуникация необходима для улучшения самоконтроля и соблюдения медикаментозного лечения, предотвращения незапланированной госпитализации, информирования о принятии решений и в конечном счете обеспечения благополучной смерти. В статье рассматриваются основные концепции организации и оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью, а также немедикаментозные паллиативные мероприятия, предложенные европейскими, американскими и российскими специалистами.

Ключевые слова: одышка, астения, боль, немедикаментозное лечение, физические тренировки, дыхательные упражнения, психотерапия, коммуникация с пациентами

Для цитирования: Шевцова ВИ, Пашкова АА, Колпачева МГ, Саламатова ВН. Паллиативная медицинская помощь при хронической сердечной недостаточности: немедикаментозные методы облегчения основных симптомов. *Медицинский совет*. 2024;18(6):250–259. <https://doi.org/10.21518/ms2024-019>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Palliative care for chronic heart failure: non-pharmacological methods of relieving the main symptoms

Veronica I. Shevcova✉, <https://orcid.org/0000-0002-1707-436X>, shevvi17@yandex.ru

Anna A. Pashkova, <https://orcid.org/0009-0002-9026-7763>, zuikova-terapia23@mail.ru

Marina G. Kolpacheva, <https://orcid.org/0009-0000-4851-9766>, marina.kolpacheva.1997@mail.ru

Valeriya N. Salamatova, <https://orcid.org/0009-0009-3171-2880>, valeriyasalamatova@gmail.com

Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

Chronic heart failure is one of the main causes of the increase in mortality and disability of the population around the world. In the final stages of chronic heart failure, when the debilitating symptoms of patients no longer respond to treatment, the issue of palliative care arises. To date, current clinical recommendations and guidelines do not contain data on palliative measures for this category of patients – in such conditions, doctors often do not understand what tactics of patient management they need to choose. Therefore, the importance of integrating palliative care into the treatment of chronic heart failure is increasing. Many

symptoms associated with the terminal stages of chronic heart failure have a negative impact on the general condition and quality of life of patients. The main ones are shortness of breath, pain, manifestations of asthenia, as well as anxiety-depressive disorders. In order to maximize the possible improvement in the quality of life of such patients, palliative care should be comprehensive: regular pharmacotherapy prescribed in accordance with current clinical recommendations, combined with various non-drug methods for relieving the main symptoms. As such methods, the main cardiac rehabilitation measures can be considered, including regular physical training, training in compliance with the treatment regimen, stress management techniques, and psychological support. The relationship of patients and caregivers with medical professionals is important in the organization of palliative care. Adequate and timely communication is necessary to improve self-control and compliance with medication, prevent unplanned hospitalization, inform decision-making and, ultimately, ensure a safe death. The article discusses the basic concepts of organizing and providing palliative care to patients with chronic heart failure, as well as non-pharmacological palliative measures proposed by European, American, and Russian specialists.

Keywords: dyspnea, asthenia, pain, non-pharmacological treatment, physical training, breathing exercises, psychotherapy, communication with patients

For citation: Shevcova VI, Pashkova AA, Kolpacheva MG, Salamatova VN. Palliative care for chronic heart failure: non-pharmacological methods of relieving the main symptoms. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):250–259. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-019>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из основных причин роста смертности и инвалидизации населения по всему миру, а число пациентов с диагнозом ХСН увеличивается с каждым годом. Так, на основании данных популяционного исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в 2002 г. составляла 6,7%, причем частота ХСН III–IV функционального класса (ФК) была 2,4%. К 2017 г. распространенность ХСН возросла до 8,2%, а ХСН III–IV ФК – до 3,1% [1]. На конечных стадиях ХСН, когда изнуряющие пациентов симптомы уже не поддаются лечению, встает вопрос об оказании паллиативной медицинской помощи (ПМП).

ПМП – достаточно молодое, но активно развивающееся направление медицины, которое представляет собой мультидисциплинарный подход к улучшению качества жизни пациентов и их семей, столкнувшихся с неизлечимым прогрессирующим заболеванием, путем предотвращения и облегчения страданий за счет раннего выявления, тщательной оценки и купирования боли и других изнуряющих симптомов, а также оказания психосоциальной и духовной поддержки [2]. В Российской Федерации оказание ПМП осуществляется согласно Положению об организации оказания ПМП, утвержденному Приказом №345н/372н Министерства здравоохранения РФ и Министерством труда и социальной защиты РФ в 2019 г. Настоящим приказом регламентированы показания к оказанию ПМП при болезнях органов кровообращения, в частности при ХСН:

- конечные стадии ХСН (III и IV ФК по NYHA – New York Heart Association Functional Classification);
- неоднократная госпитализация по причине сердечной недостаточности (более 3 раз за последние 12 мес.);
- выраженное снижение фракции выброса (менее 25%)¹.

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

Однако в актуальных клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН исключена информация о ПМП [3]. В связи с этим у врачей, оказывающих помощь страдающим ХСН пациентам, на этапе ПМП могут возникнуть сложности в выборе тактики ведения.

ИНТЕГРАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Течение ХСН у каждого пациента может иметь свои особенности, однако в большинстве случаев развитие данного заболевания следует определенной закономерности. Так, после первичной постановки диагноза и назначения соответствующего лечения у пациента наблюдается период относительной стабильности, затем клиническое течение ХСН характеризуется постепенным ухудшением состояния с периодически возникающими эпизодами острой декомпенсации, частота и сложность которых обычно увеличиваются по мере снижения сердечной функции. В конечном счете прогрессирующее ухудшение состояния приводит к летальному исходу [4].

Принятие решения об оказании ПМП больным ХСН вызывает трудности, поскольку не всегда ясно, на каком этапе заболевания и в каком объеме пациенту требуется проведение специализированной ПМП. В связи с этим Европейским обществом кардиологов (ЕОК) были разработаны рекомендации по оказанию ПМП больным ХСН, определяющие показания к осуществлению мероприятий ПМП и алгоритм ведения пациентов в соответствии с фазами течения ХСН [5]. Экспертами ЕОК были предложены следующие критерии для направления пациентов, страдающих ХСН, к специалистам ПМП:

- частые повторные госпитализации в течение последних 12 мес.;
- частая декомпенсация ХСН;
- ХСН ФК IV по NYHA;
- прогрессирующее снижение качества жизни [6].

Оказание ПМП в соответствии с рекомендациями ЕОК складывается из трех этапов с учетом особенностей течения ХСН:

1) управление течением ХСН (I–III ФК по NYHA): включает активное наблюдение за пациентом с подбором эффективной терапии, контролем симптомов, информированием и обучением пациента и лиц, осуществляющих уход, а также помощью в самообслуживании;

2) поддерживающая и паллиативная фаза ухода (III–IV ФК по NYHA): направлен на контроль симптомов и поддержание оптимального качества жизни; на первый план выступает целостная междисциплинарная оценка потребностей пациента и лиц, осуществляющих уход; предвестниками данной фазы могут стать частые госпитализации;

3) уход в терминальную фазу: определяется клиническими проявлениями терминальной фазы (почечная недостаточность, гипотония, постоянные отеки, усталость, анорексия), сохраняющимися при проведении максимально эффективной лекарственной терапии, в связи с этим оформляется документация по реанимационному статусу пациента, в план проводимых мероприятий вводится комплексный уход за умирающим, а также обеспечивается оказание психологической поддержки родным пациента, в том числе в период переживания тяжелой утраты [6].

В России также была предложена модель оказания ПМП пациентам с ХСН, сформированная Г.А. Новиковым. Она предполагает постепенное снижение доли активного лечения заболевания и увеличение доли ухода и купирования тягостных симптомов по мере прогрессирования заболевания [7].

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ

Множество симптомов, сопряженных с терминальными стадиями ХСН, оказывают свое негативное влияние на общее состояние и качество жизни пациентов. За последние два десятилетия проводились различные исследования, описывающие распространенность физических и психологических симптомов ХСН.

Согласно исследованию С.Н. Zambroski et al., высокой распространенностью среди пациентов с ХСН (50% выборки и более) обладают такие симптомы, как одышка (85,2%), упадок сил (84,9%), сухость во рту (74,1%), чувство сонливости (67,9%) и проблемы со сном (64,2%). Более 50% пациентов испытывали боль, при этом пациенты чаще предъявляли жалобы на боль, отличную от боли в груди. Психологические симптомы, включающие беспокойство, грусть, нервозность и раздражительность, трудности с концентрацией внимания, наблюдались более чем у половины пациентов [8].

C.D. Blinderman et al. в своем исследовании продемонстрировали, что наиболее распространенными симптомами у больных ХСН ФК III–IV по NYHA были упадок сил (66%), сухость во рту (62,1%), одышка (56,3%), сонливость (52,4%), онемение или покалывание в руках и ногах (48,5%), бессонница (44,1%), а также психологические симптомы,

указывающие на проявления тревоги (43,7%) и депрессии (42,7%). Боль в груди испытывала 1/3 пациентов. В среднем один пациент испытывает девять симптомов [9].

M.E. Lokker et al. также провели исследование с участием больных ХСН ФК III–IV по NYHA, согласно которому физическими симптомами с высокой распространенностью были одышка (95,2%), чувство сонливости и усталости (93,0%), боль (91,3%). Среди психологических симптомов наиболее распространены беспокойство (94,3%), чувство раздражительности (93,5%) и грусть (93,0%) [10].

Таким образом, наиболее обременяющими пациентов с ХСН симптомами выступают одышка, боль и проявления астении. Подавляющее большинство пациентов сталкиваются с психическими проблемами, чаще – тревожно-депрессивного спектра. Все перечисленные симптомы сосуществуют у пациента и взаимодополняют друг друга. Такой синергизм приводит к значительному ухудшению состояния пациента, снижению качества его жизни и усилению прогрессирования заболевания. Управление симптомами является важнейшим компонентом лечения сердечной недостаточности, которое во многих случаях остается затрудненным.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ОБЛЕГЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ СИМПТОМОВ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В целях максимально возможного улучшения качества жизни пациентов с ХСН ФК III–IV по NYHA оказание ПМП должно быть комплексным: регулярная фармакотерапия, назначенная в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, проводится в сопровождении различных немедикаментозных методов купирования основных симптомов ХСН. В качестве немедикаментозных мероприятий ПМП в отношении пациентов с ХСН ФК III–IV по NYHA могут рассматриваться основные мероприятия кардиореабилитации, признанной ЕОК и Американской кардиологической ассоциацией неотъемлемой частью лечения пациентов с ХСН и включающей регулярные физические тренировки, обучение соблюдению режима лечения, методикам управления стрессом, психологическую поддержку [11].

Согласно и европейским, и российским рекомендациям, регулярные физические аэробные нагрузки умеренной интенсивности должны рассматриваться в качестве одного из основных компонентов лечения больных ХСН [3, 12]. ХСН в силу вызванных ею патологических преобразований в организме сопровождается не только тягостными для пациентов симптомами, но и ухудшением переносимости физических нагрузок, что в совокупности заставляет пациентов испытывать выраженный дискомфорт, ограничивает их повседневную деятельность и резко снижает качество жизни [13]. Для коррекции непереносимости физических нагрузок и улучшения общего состояния, начиная с ранних стадий ХСН, пациентам рекомендуется регулярная физическая активность и структурированные тренировки, адаптированные под состояние конкретного пациента [14].

Физические нагрузки способствуют улучшению клинического состояния пациентов с ХСН путем комплексного воздействия на организм [15]. По данным исследования U. Wisløff et al., результатами регулярных аэробных тренировок выступают снижение эндотелиальной дисфункции и активация ангиогенеза, приводящие к улучшению перфузии миокарда; увеличение сократительной способности миокарда, препятствие развитию и дальнейшему прогрессированию мышечной атрофии и кахексии, снижение системного воспаления, ослабление симпатической стимуляции, типичной для ХСН, и повышение парасимпатического тонуса [16]. Выполнение физических упражнений сопряжено с повышением метаболических потребностей, что в свою очередь активизирует деление митохондрий, нарушенное при ХСН, нормализует в них энергетические пути и увеличивает продукцию аденозинтрифосфата и в конечном счете способствует улучшению переносимости физических нагрузок у пациентов [17].

Эффективность и безопасность физических упражнений применительно к пациентам с III и IV ФК были рассмотрены в рандомизированном контролируемом исследовании 2009 г. HF-ACTION с участием 2331 пациента. Результаты данного исследования показали, что регулярные структурированные физические упражнения хорошо переносятся пациентами, их выполнение в сочетании с обычным, научно обоснованным лечением у больных ХСН было безопасным и привело к умеренному сокращению клинических событий (снижение вероятности повторной госпитализации и смерти) в дополнение к умеренному повышению качества жизни [18].

Выделяют ряд состояний, при которых выполнение физических упражнений сопряжено с повышенным риском:

- увеличение массы тела на 1,8 кг за предыдущие 1–3 дня;
- одновременная, непрерывная или прерывистая терапия добутамином;
- снижение систолического артериального давления при физической нагрузке;
- ФК IV по NYHA;
- сложная желудочковая аритмия в состоянии покоя или возникающая при физической нагрузке;
- частота сердечных сокращений в положении лежа в покое 100 ударов в минуту;
- ранее существовавшие сопутствующие заболевания, ограничивающие переносимость физической нагрузки [19].

Проведение физических упражнений рекомендуется стабильным пациентам с ХСН ФК I–III по NYHA. Для пациентов с тяжелой ХСН с ухудшением физической формы, кахексией или после недавней клинической нестабильности показана постепенная мобилизация. Также она рекомендуется в качестве подготовительного этапа к выполнению физических упражнений при отсутствии к ним противопоказаний. Пациенты выполняют простые движения без отягощений и оборудования, направленные на повышение силы и гибкости только за счет массы собственного тела. Такие упражнения способствуют улучшению координации движений и дыхательной способности [20].

Для пациентов с сердечной недостаточностью средней и тяжелой степени и (или) не способных на данный момент активно выполнять физические упражнения возможно применение функциональной электростимуляции (FES). Данная методика заключается в проведении пассивных мышечных сокращений за счет электрической стимуляции мышц, чаще – нижних конечностей. Хотя FES уступает обычным физическим упражнениям, ее можно использовать для ускорения ранней мобилизации и предотвращения истощения мышц у пациентов с тяжелой ХСН [21]. Были проведены исследования, в ходе которых у пациентов при проведении FES отмечалось значительное улучшение пикового потребления кислорода (VO_{2peak}), тестовой дистанции 6-минутной ходьбы и качества жизни [22].

Наиболее распространенными видами физических нагрузок для кардиологических больных являются аэробные тренировки, в качестве которых могут выступать прогулки, скандинавская ходьба, а также более интенсивные виды физической деятельности: бег, езда на велосипеде, плавание [23]. Пациентам с ХСН рекомендованы 30-минутные тренировки умеренной интенсивности 3–5 дней в неделю общей продолжительностью не менее 150 мин [24]. Практический опыт показал, что тренировки на выносливость средней интенсивности продолжительностью 15 мин в день снизили общую смертность на 14% и увеличили продолжительность жизни на 3 года [25]. Интенсивность тренировки обычно назначается относительно пикового потребления кислорода (VO_{2peak}). Рекомендуемая интенсивность тренировок составляет 40–50% в начальной точке с постепенным увеличением до 70–80% VO_{2peak} [12].

Силовые тренировки включены в программу физических тренировок пациентов с ХСН относительно недавно, поскольку первоначально считались опасными для кардиологических больных из-за быстрого увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления [26]. Однако выяснилось, что силовые упражнения можно безопасно выполнять с весом до 90% от максимального, который пациент может поднять [27]. Пациентам с ХСН рекомендованы силовые тренировки низкой и умеренной интенсивности с 10–15 повторениями каждого упражнения [28]. Силовые тренировки являются ключевым компонентом программы упражнений для пациентов с сердечной недостаточностью, направленной на противодействие миопатии скелетных мышц и увеличение мышечной силы и выносливости [29]. Постепенное повышение интенсивности силовых тренировок может существенно увеличить мышечную силу и уменьшить риск смерти, а также минимизировать травмы опорно-двигательного аппарата [30].

Универсального протокола по назначению физических упражнений при ХСН не существует, для каждого конкретного пациента рекомендуется индивидуальный подход с тщательной клинической оценкой, включая поведенческие характеристики, личные цели и предпочтения [31]. Несмотря на выбранную программу тренировок, все упражнения должны выполняться постепенно и включать

функциональные движения, которые помогут в выполнении повседневных действий [32].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, пациентам, страдающим ХСН ФК I–III, показано проведение аэробных упражнений в сочетании с дыхательными упражнениями, а для больных ХСН ФК IV дыхательные упражнения рекомендованы в качестве инициации физической реабилитации [3].

Для ХСН характерны изменения функции системы дыхания, основным проявлением которых является одышка при незначительной физической нагрузке, а в тяжелых случаях – и в покое. Первоначально патогенез этих изменений связывали с гемодинамическими нарушениями вследствие снижения эффективности насосной функции сердца [33]. В настоящее время большая роль в развитии дыхательных нарушений при ХСН отводится гипотезе мышечных нарушений, согласно которой основной вклад в снижение толерантности организма к физической нагрузке вносят мышечные нарушения, обусловленные повышенным эргорефлексом [34]. Усиление мышечного рефлекса при выполнении работы объясняется митохондриальными аномалиями, снижением активности окислительных ферментов и атрофией мышц, сопровождающимися увеличением концентраций провоспалительных цитокинов и маркеров окислительного стресса [35]. Считается, что данные механизмы имеют генерализованный характер и не только охватывают мускулатуру конечностей, но могут также затрагивать другие группы мышц, в том числе обеспечивающие акт дыхания [36].

Согласно гипотезе, выдвинутой M.F. Piepoli и A.J. Coats, снижение сердечного выброса, развитие тканевой гипоксии и воспаления, системный катаболизм, а также длительная иммобилизация приводит к метаболическим, структурным и функциональным изменениям скелетной мускулатуры – деградации белков, повышению концентраций воспалительных цитокинов в мышечной ткани, смене типа волокон с медленного на быстрый, снижению количества митохондрий в миоцитах [37]. Развиваются нарушения окислительного метаболизма, ранний ацидоз, который снижает выносливость мускулатуры, также происходит повышение активационных рефлексов (хемо- и эргорефлекса) за счет усиления симпатического тонуса, что в конечном счете приводит к снижению переносимости физических нагрузок и одышке [38]. Все вышеописанные молекулярные, клеточные и функциональные нарушения в дыхательной мускулатуре, развивающиеся при ХСН, рассматриваются в качестве патогенетического обоснования выполнения тренировок дыхательной мускулатуры [39].

D.M. Mancini et al. продемонстрировали положительные эффекты выполнения дыхательных упражнений в комплексной терапии ХСН: увеличение выносливости дыхательных мышц, увеличение силы как мышц вдоха, так и мышц выдоха, улучшение переносимости физических нагрузок, снижение влияния одышки на повседневную деятельность и, как следствие, повышение качества жизни [40].

Тренировка дыхательных мышц может быть реализована в виде дыхательных упражнений с использованием специальных тренажеров и без них [41]. Дыхательные

тренировки с применением тренажеров чаще проводятся в условиях стационара. Выполнение дыхательных упражнений с помощью специальных устройств помогает пациентам с ХСН регулировать максимальное давление на вдохе, что способствует увеличению силы дыхательных мышц, повышению расстояния при ходьбе и снижению выраженности одышки [33]. Для дыхательных тренировок применяются различные виды специальных тренажеров: мышечный тренажер резистивного типа, мышечный тренажер с пороговым давлением, тренажер, имитирующий изокапническое гиперпноэ [42]. Наиболее часто применяемым методом тренировки инспираторных мышц является пороговая нагрузка вдоха давлением [43]. Пациенты дышат через устройство, оборудованное клапаном вдоха, нагруженным давлением, для создания дополнительного сопротивления и разгруженным откидным клапаном выдоха [44]. В обзоре физических тренировок при ХСН M.F. Piepoli et al. предлагается протокол дыхательной тренировки, рекомендуемый начинать с 30% от максимального давления вдоха (PImax) и корректировать интенсивность каждые 7–10 дней максимум до 60% от PImax. Продолжительность тренировки должна составлять 20–30 мин в день с частотой 3–5 сеансов в неделю в течение как минимум 8 нед. [12].

В метаанализе Z. Sadek et al. было проведено сравнение различных протоколов тренировок инспираторных мышц с целью определить наилучшую методику тренировки с учетом максимального давления на вдохе, частоты занятий и общей продолжительности тренировочного процесса. По итогам проведенного исследования лучшие результаты наблюдались у пациентов, занимающихся по протоколу тренировки высокой интенсивности (60% PImax) длительностью 30 мин с частотой 6 раз в неделю на протяжении 12 нед. [33].

Многими авторами отмечается, что при проведении тренировок с механическим тренажером порогового давления (например, THRESHOLD) имеются ограничения для тренировки в полном диапазоне вдоха, особенно при высокой интенсивности в силу особенности конструкции аппарата: клапан вдоха закрывается при уровнях давления ниже установленного порога, обычно в середине и конце диапазона вдоха, т. е. пациентам приходится резко повышать давление на вдохе выше фиксированного порогового значения (%PImax), а не поддерживать давление во времени [45]. Использование же электронных систем резистивной нагрузки (например, TRAINAIR) с профилями «давление – время» позволяет проводить тренировки при определенном поддерживаемом уровне %PImax/SMIP (Sustained maximal inspiratory pressure – поддерживаемое максимальное давление при вдохе), что дает пациентам возможность поддерживать необходимое давление на протяжении всего вдоха. В таком случае тренировка может проводиться с использованием широкого инспираторного диапазона при высокой интенсивности упражнений, что в конечном счете приведет к лучшим результатам у больных ХСН [46]. В связи с тем что такие методы требуют использования средств и оборудования, которые, как правило, доступны только в условиях стационара,

продолжение тренировок после выписки является затруднительным для большинства пациентов [47].

Дыхательные упражнения без использования тренажеров возможно проводить как в условиях стационара, так и амбулаторно, что является большим плюсом. Они включают в себя различные техники дыхания и дыхательные практики: тай-чи, йога и другие аналогичные методики [48]. В основе большинства дыхательных упражнений лежат изменение режима дыхания и релаксация, которые благоприятно влияют на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [49]. Проведение дыхательных упражнений у пациентов, страдающих ХСН, способствует улучшению сердечной функции: коррекция непроизвольной дыхательной активности снижает повышенное функционирование симпатической нервной системы, в результате чего отмечается снижение ЧСС [50]. В ходе исследований было выявлено, что в качестве самостоятельных методов дыхательные упражнения, йога и тай-чи оказывают слабое или умеренное положительное влияние на толерантность к физической нагрузке и качество жизни [51]. Значимым эффектом регулярного выполнения упражнений на расслабление (тай-чи, йога, дыхательные техники) является улучшение психологического состояния пациентов: отмечено снижение симптомов депрессии и тревожности, часто беспокоящих больных ХСН [52].

В исследовании М.Н. Wang и М.Л. Yeh рассмотрено применение методик дыхательных упражнений без использования тренажеров, которые могут практиковаться пациентами вне стационара. Дыхательные упражнения, включающие тай-чи, йогу и дыхательные техники, выделяются в одиночные и смешанные типы программ. Одиночный вариант включает выполнение глубокого дыхания, брюшного дыхания, быстрого вдоха при медленном выдохе и йогу. Глубокое дыхание следует практиковать 3 раза в день в период госпитализации по 20 глубоких вдохов; брюшное дыхание следует выполнять на протяжении 8 нед.; быстрый вдох – медленный выдох – 6 раз в день в период госпитализации и 3 раза в день после выписки в общей сложности в течение 12 нед. При одновременном выполнении с данными упражнениями йоги 3 раза в неделю отмечается усиление эффекта на ЧСС. Смешанный тип программ тренировок делится на две категории, первая из которых включает брюшное дыхание и упражнения для ног в условиях стационара, вторая – тай-чи и аэробные упражнения в домашних условиях [53].

Методика дыхательной тренировки пациентов с ХСН, описанная в исследовании Ю.Л. Беграмбековой и др., включает ежедневные занятия длительностью 20–30 мин, выполняемые на протяжении 4 нед. под контролем инструктора 3 раза в неделю и самостоятельно дома. Перед началом выполнения дыхательных упражнений необходимо провести 10-минутную разминку, включающую движения в крупных суставах верхней части туловища. Дыхательные тренировки начинаются с освоения пациентами дыхательных техник. Основными, применяемыми в качестве дыхательных упражнений являются техники брюшного, грудного и ключичного дыхания, замедления дыхательных движений,

попеременного дыхания правой и левой ноздрей, полное дыхание с вовлечением в процесс дыхания всех групп мышц. В дополнение к дыхательным упражнениям проводятся аэробные тренировки умеренной интенсивности под наблюдением специалиста [54].

Подробное описание методов выполнения дыхательных упражнений и тренировки инспираторной и экспираторной мускулатуры было выполнено в исследовании L.P. Cahalin и R.A. Arena. Сначала рекомендуется измерить силу дыхательных мышц пациента – определить максимальное давления вдоха (MIP) и выдоха (MEP). Затем проводится измерение мышечной выносливости на вдохе: считается количество вдохов или времени, на протяжении которого пациент способен совершать вдох на уровне, превышающем 50% от MIP. Тест на выносливость прекращается, когда пациенту не удается достичь силы вдоха, превышающей 50% от MIP, при 2–3 попытках подряд. Тренировка инспираторных мышц проводится на тренажере порогового давления. Тренировка выносливости инспираторных мышц выполняется в течение 15–30 мин с использованием низкого или умеренного потока воздуха на вдохе при низком или умеренном уровне сопротивления, продолжительность вдоха составляет от 12 до 20 сек. Тренировка силы инспираторных мышц выполняется в течение 5–15 мин с использованием умеренного потока воздуха на вдохе при умеренном или высоком уровне сопротивления, продолжительность вдоха – от 8 до 12 сек. Тренировка мощности инспираторных мышц выполняется в течение короткого периода времени (2–5 мин) с использованием быстрого потока воздуха при различных уровнях сопротивления, продолжительность вдоха – 4–8 сек [41].

Тренировка экспираторных мышц проводится по аналогии с инспираторными и направлена на развитие показателей силы и выносливости мышц. Предлагаются различные упражнения: изокапническое гиперпноэ, силовые тренировки на выдохе и дыхательная гимнастика; их рекомендуется выполнять в течение 45 мин 3 дня в неделю. Силовая тренировка экспираторных мышц проводится с помощью тренажера порогового давления, в котором соответственно нагружается давлением клапан выдоха. Выполняется 10 выдохов до полного объема легких при максимальном давлении выдоха с 15-секундным периодом отдыха между каждым повторением, выдох должен удерживаться на протяжении 10 сек. Дыхательная гимнастика без использования тренажеров позволяет повысить выносливость экспираторных мышц и включает в себя 8 повторений 4 различных дыхательных упражнений, направленных на укрепление мышц брюшного пресса в положении лежа и сидя, при этом акцент делается на сокращении мышц брюшного пресса во время выдоха. Помимо тренировок дыхательных мышц, проводятся тренировки с обучением техникам дыхания. Тренировка замедленного дыхания может выполняться с помощью дыхательных упражнений йоги или методов под управлением специальных приборов, позволяющих настроить нужную частоту дыхания – 6 вдохов в минуту. Тренировка диафрагмального дыхания включает

обучение пациентов особой технике дыхания с изменением его паттерна: при вдохе должна расширяться нижняя часть живота и реберный край без движения плеч, выдох должен быть умеренным и медленным. Начинают практиковать диафрагмальное дыхание в положении лежа на спине или полусидя, затем сидя и стоя, используя методы, описанные выше [41].

Сочетанное применение аэробных и силовых упражнений с тренировкой дыхательных мышц характеризуется большей эффективностью, чем одиночное назначение каждой из программ. Комбинированные тренировки способствуют улучшению функционального и структурного состояния левого желудочка сердца, периферической мускулатуры и диафрагмы, значительному снижению выраженности одышки и повышению общей физической и функциональной выносливости пациентов [55]. Кроме того, при назначении комплексных программ упражнений отмечается более выраженное снижение концентраций натрийуретического пептида и С-реактивного белка [56].

Регулярную физическую активность и дыхательные упражнения также рекомендуется включать в комплексную терапию астенических и тревожно-депрессивных состояний, часто встречающихся у пациентов с ХСН, поскольку выполнение упражнений способствуют улучшению метаболических возможностей организма и психического состояния пациентов за счет снижения тревожности и улучшения настроения [57]. Помимо этого, положительное влияние физических тренировок отмечается в терапии хронического болевого синдрома: они положительно воздействуют на способность организма самостоятельно подавлять боль, а также способствуют повышению эластичности и расширению функциональных возможностей тканей [58].

Немаловажным элементом ПМП является проведение психотерапевтического лечения. Внедрение различных психотерапевтических методик помогает пациентам, страдающим ХСН, осознать и принять свое состояние, а также уменьшить влияние основных тягостных симптомов [59]. В рамках терапии могут рассматриваться различные методики релаксации, способствующие снижению общего напряжения организма и уменьшению выраженности таких симптомов ХСН, как одышка и боль [60]. Помимо этого, психотерапия включает в себя изучение пациентами способов изменения поведения и образа мыслей, которые могут дополнительно провоцировать усиление симптомов [61]. Психотерапевтическое лечение позволяет отвлечь пациента от его тяжелого заболевания и сместить внимание на более важные и интересные для него сферы жизни [62].

ОСОБЕННОСТИ КОММУНИКАЦИИ С ПАЛЛИАТИВНЫМИ ПАЦИЕНТАМИ, СТРАДАЮЩИМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Особое значение в организации ПМП имеют взаимоотношения пациентов и лиц, обеспечивающих уход за ними, с медицинскими работниками, проводящими кардиологические и паллиативные мероприятия. Имеются

данные о том, что пациентам часто не хватает знаний о своем состоянии и прогнозе, что способствует развитию депрессии, плохой приверженностью к приему лекарств, учащению госпитализаций [63]. Также при проведении ПМП пациентам с сердечно-сосудистой патологией отмечается низкая согласованность между пациентом и врачом в отношении предпочтений в расширенном уходе, меньшее участие в принятии решений, чем при работе с онкологическими больными [64].

Согласно исследованию R. Harding et al., паллиативные пациенты, страдающие ХСН, и члены их семей имеют высокий уровень неудовлетворенных потребностей при оказании ПМП. Пациенты и осуществляющие за ними уход лица зачастую имеют множество вопросов, но чувствуют, что не могут их задать или же ошибочно полагают, что им предоставляется полная информация. Недостаток информации также оказывал негативное влияние на качество жизни пациентов в терминальных фазах ХСН [65]. Социологическое исследование K.J. Boyd et al. показало, что у пациентов с ХСН часто отсутствует вовлеченность в процесс принятия решений или постановки целей, в связи с чем они ощущали себя все более разочарованными и бесполезными [66].

Медицинские работники зачастую уделяют особое внимание лечебным и технологическим аспектам ухода за пациентами, игнорируя при этом психосоциальные потребности. Также фактором неэффективной коммуникации выступает нехватка времени для обсуждения с пациентами и их близкими сложных вопросов, касающихся тяжелого заболевания [66]. Барьеры, препятствующие более открытому общению пациентов, могут включать когнитивные нарушения или отрицание в качестве стратегии психологической защиты. Однако многие пациенты и лица, осуществляющие уход, действительно хотят получать больше информации, деликатно предоставляемой с учетом индивидуальных проблем [67].

Трудность точного прогнозирования и связанная с этим неопределенность для пациентов и лиц, осуществляющих уход, а также трудности с пониманием некоторых пациентов с ХСН и тот факт, что пациенты могут отрицать тяжесть своего состояния, означают, что хорошие коммуникативные навыки жизненно важны для медицинских работников кардиологического и паллиативного профиля [65]. Адекватная, уместная и своевременная коммуникация необходима для улучшения самоконтроля и соблюдения медикаментозного лечения, снижения физической и психологической заболеваемости, предотвращения незапланированной госпитализации, информирования о принятии решений и в конечном счете обеспечения благополучной смерти [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ХСН нуждаются в своевременной и высококачественной ПМП, позволяющей обеспечить достойное качество жизни и пациентам, и членам их семей без бремени страданий от тяжелого заболевания. Интеграция ПМП в лечение прогрессирующей ХСН позволит обеспечить

комплексный подход к оказанию медицинской помощи, способный максимально охватить потребности таких пациентов. Помимо основного медикаментозного лечения, решение психосоциальных и духовных проблем больных ХСН является важным аспектом организации ПМП, позволяющим облегчить страдания пациентов и повысить их приверженность к лечению. Немедикаментозные методики управления симптомами ХСН также имеют место в организации ПМП: они позволяют комплексно воздействовать как на физические, так и на психологические проявления

заболевания. Мероприятия ПМП должны дополнять кардиологическую помощь, оказываемую при ХСН, и применяться в отношении всех нуждающихся пациентов, а не только проживающих последние месяцы или дни жизни, поскольку концепции ПМП считаются актуальными на любом этапе развития хронического неизлечимого заболевания – с момента постановки диагноза и вплоть до смерти.



Поступила / Received 18.12.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.01.2024

Принята в печать / Accepted 30.01.2024

Список литературы / References

- Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Артемьева ЕГ и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemieva EG et al. Chronic Heart Failure in the Russian Federation: What Has Changed Over 20 Years of Follow-Up? Results of the EPOCH-CHF Study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>.
- Riley JP, Beattie JM. Palliative care in heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail*. 2017;4(2):81–87. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12125>.
- Терещенко СН, Галявич АС, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Беграмбекова ЮЛ, Беленков ЮН и др. *Хроническая сердечная недостаточность: клинические рекомендации*. М.; 2020. 155 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810–1852. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8807>.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacsi P et al. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(5):433–443. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr041>.
- Новиков ГА (ред.). *Курс лекций по паллиативной медицине*. М.: Российская ассоциация паллиативной медицины; 2017. 776 с. Режим доступа: <https://www.msmsu.ru/upload/medialibrary/c72/c72093f5771c9b1558e0d512f63edb19.pdf>.
- Zambroski CH, Moser DK, Bhat G, Ziegler C. Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2005;4(3):198–206. <https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2005.03.010>.
- Blinderman CD, Homel P, Billings JA, Portenoy RK, Tennstedt SL. Symptom distress and quality of life in patients with advanced congestive heart failure. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(6):594–603. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.06.007>.
- Lokker ME, Gwyther L, Riley JP, van Zuylen L, van der Heide A, Harding R. The Prevalence and Associated Distress of Physical and Psychological Symptoms in Patients With Advanced Heart Failure Attending a South African Medical Center. *J Cardiovasc Nurs*. 2016;31(4):313–322. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000256>.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.
- Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):347–357. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr017>.
- Remawi BN, Gadoud A, Preston N. The experiences of patients with advanced heart failure, family carers, and health professionals with palliative care services: a secondary reflexive thematic analysis of longitudinal interview data. *BMC Palliat Care*. 2023;22(1):115. <https://doi.org/10.1186/s12904-023-01241-1>.
- Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615>.
- Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>.
- Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086–3094. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041>.
- Adams V, Reich B, Uhlemann M, Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(1):H72–H88. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00470.2016>.
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439–1450. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.454>.
- Myers J. Principles of exercise prescription for patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13(1):61–68. <https://doi.org/10.1007/s10741-007-9051-0>.
- Taylor JL, Myers J, Bonikowske AR. Practical guidelines for exercise prescription in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2023;28(6):1285–1296. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10310-9>.
- Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(1):80–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.12.019>.
- Kadoglou NP, Mandila C, Karavidas A, Farmakis D, Matzaraki V, Varounis C et al. Effect of functional electrical stimulation on cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(8):833–839. <https://doi.org/10.1177/2047487316687428>.
- Haykowsky MJ, Daniel KM, Bhella PS, Sarma S, Kitzman DW. Heart Failure: Exercise-Based Cardiac Rehabilitation: Who, When, and How Intense? *Can J Cardiol*. 2016;32(10 Suppl. 2):S382–S387. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.06.001>.
- Carvalho VO, Mezzani A. Aerobic exercise training intensity in patients with chronic heart failure: principles of assessment and prescription. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(1):5–14. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3182383a9c63>.
- Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9798):1244–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60749-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60749-6).
- Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, Olson TP, Somers VK, Bonikowske AR et al. The association of resistance training with mortality: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(15):1647–1665. <https://doi.org/10.1177/2047487319850718>.
- Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2011;58(5):950–958. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177071>.
- Bjarnason-Wehrens B, Mayer-Berger W, Meister ER, Baum K, Hambrecht R, Gielen S et al. German Federation for Cardiovascular Prevention and

- Rehabilitation. Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(4):352–361. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000137692.36013.27>.
29. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007;116(5):572–584. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185214>.
30. Taylor JL, Bonikowske AR, Olson TP. Optimizing Outcomes in Cardiac Rehabilitation: The Importance of Exercise Intensity. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:734278. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.734278>.
31. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(1):230–245. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab007>.
32. Savage PA, Shaw AO, Miller MS, VanBuren P, LeWinter MM, Ades PA, Toth MJ. Effect of resistance training on physical disability in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1379–1386. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31820e00e1>.
33. Sadek Z, Salami A, Joumaa WH, Awada C, Ahmadi S, Ramadan W. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(16):1691–1701. <https://doi.org/10.1177/2047487318792315>.
34. Machado AC, Vianna LC, Gomes EAC, Teixeira JAC, Ribeiro ML, Villacorta H et al. Carotid chemoreflex and muscle metaboreflex interact to the regulation of ventilation in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Physiol Rep*. 2020;8(3):e14361. <https://doi.org/10.14814/phy2.14361>.
35. Palau P, Domínguez E, López L, Ramón JM, Heredia R, González J et al. Inspiratory Muscle Training and Functional Electrical Stimulation for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TRAINING-HF Trial. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(4):288–297. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.01.010>.
36. Giallauria F, Piccioli L, Vitale G, Sarullo FM. Exercise training in patients with chronic heart failure: A new challenge for Cardiac Rehabilitation Community. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018;88(3):987. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2018.987>.
37. Piepoli MF, Coats AJ. The 'skeletal muscle hypothesis in heart failure' revised. *Eur Heart J*. 2013;34(7):486–488. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs463>.
38. Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, Cicoria M, Corrà U, Dalla Libera L et al. Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part II. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(6):643–648. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3183f3aa5>.
39. Rehn TA, Munkvik M, Lunde PK, Sjaastad I, Sejersted OM. Intrinsic skeletal muscle alterations in chronic heart failure patients: a disease-specific myopathy or a result of deconditioning? *Heart Fail Rev*. 2012;17(3):421–436. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9289-4>.
40. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320–329. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.2.320>.
41. Cahalin LP, Arena RA. Breathing exercises and inspiratory muscle training in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015;11(1):149–172. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.09.002>.
42. Lan NSR, Lam K, Naylor LH, Green DJ, Minaee NS, Dias P, Maiorana AJ. The Impact of Distinct Exercise Training Modalities on Echocardiographic Measurements in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(2):148–156. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.09.012>.
43. Munch GW, Rosenmeier JB, Petersen M, Rinnov AR, Iepsen UW, Pedersen BK, Mortensen SP. Comparative Effectiveness of Low-Volume Time-Efficient Resistance Training Versus Endurance Training in Patients With Heart Failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(3):175–181. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000304>.
44. Пуховская МН, Цуцаева МВ, Климкина ДА, Булычев РЮ, Бодров ИМ, Рожаева КН и др. Дыхательные техники для улучшения спортивных результатов. М.: РЭУ им. ГВ. Плеханова; 2022. 123 с. Режим доступа: <https://www.rea.ru/ru/org/cathedries/Kafedra-fizicheskogo-vospitaniija/PublishingImages/Pages/studymaterials/Учебное%20пособие%20Дыхательные%20техники.pdf>.
45. Spruit MA, Eterman RM, Hellwig VA, Janssen PP, Wouters EF, Uszko-Lencer NH. Effects of moderate-to-high intensity resistance training in patients with chronic heart failure. *Heart*. 2009;95(17):1399–408. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.159582>.
46. Bektas S, Franssen FME, van Empel V, Uszko-Lencer N, Boyne J, Knackstedt C, Brunner-La Rocca HP. Impact of airflow limitation in chronic heart failure. *Neth Heart J*. 2017;25(5):335–342. <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0965-4>.
47. Ambrosino N, Cigni P. Non invasive ventilation as an additional tool for exercise training. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10(1):14. <https://doi.org/10.1186/s40248-015-0008-1>.
48. Ito S. High-intensity interval training for health benefits and care of cardiac diseases – The key to an efficient exercise protocol. *World J Cardiol*. 2019;11(7):171–188. <https://doi.org/10.4330/wjcv.v11.i7.171>.
49. Laohachai K, Winlaw D, Selvadurai H, Gnanappa GK, d'Udekem Y, Celermajer D, Ayer J. Inspiratory Muscle Training Is Associated With Improved Inspiratory Muscle Strength, Resting Cardiac Output, and the Ventilatory Efficiency of Exercise in Patients With a Fontan Circulation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):e005750. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005750>.
50. Hägglund E, Hagerman I, Dencker K, Strömberg A. Effects of yoga versus hydrotherapy training on health-related quality of life and exercise capacity in patients with heart failure: A randomized controlled study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(5):381–389. <https://doi.org/10.1177/1474515117690297>.
51. Yeh GY, Wood MJ, Wayne PM, Quilty MT, Stevenson LW, Davis RB et al. Tai chi in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Congest Heart Fail*. 2013;19(2):77–84. <https://doi.org/10.1111/chf.12005>.
52. Khatib MN, Kirubakaran R, Gaidhane S, Shankar A, Quazi Syed Z. Yoga for improving functional capacity, quality of life and cardiovascular outcomes in people with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD012015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012015>.
53. Wang MH, Yeh ML. Respiratory training interventions improve health status of heart failure patients: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Clin Cases*. 2019;7(18):2760–2775. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i18.2760>.
54. Беграмбекова ЮЛ, Каранадзе НА, Мареев ВЮ, Колесникова ЕА, Орлова ЯА. Комплексные тренировки дыхательной и скелетной мускулатуры у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–V функционального класса и низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Дизайн и обоснование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(2):123–130. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-123-130>.
55. Беграмбекова ЮЛ, Каранадзе НА, Мареев ВЮ, Колесникова ЕА, Орлова ЯА. Integrative respiratory and skeletal musculature training in patients with functional class II–IV chronic heart failure and low or intermediate left ventricular ejection fraction: Design and rationale. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(2):123–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-2-123-130>.
56. Laoutaris ID, Adamopoulos S, Manginas A, Panagiotakos DB, Kallistratos MS, Doulaptsis C et al. Benefits of combined aerobic/resistance/inspiratory training in patients with chronic heart failure. A complete exercise model? A prospective randomised study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1967–1972. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.019>.
57. Adamopoulos S, Schmid JP, Dendale P, Poerschke D, Hansen D, Dritsas A et al. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(5):574–582. <https://doi.org/10.1002/ejhf.70>.
58. Таранина ОН, Тестова СГ, Алехина АВ. Способы коррекции тревожно-депрессивных расстройств на фоне хронической сердечной недостаточности у пациентов старших возрастных групп. *Инновационная наука*. 2020;(9):79–80. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/sbornik/IN-2020-09.pdf>.
59. Таранина ОН, Тестова СГ, Алехина АВ. Methods for correcting anxiety and depressive disorders against the background of chronic heart failure in patients of older age groups. *Innovative Science*. 2020;(9):79–80. (In Russ.) Available at: <https://aeterna-ufa.ru/sbornik/IN-2020-09.pdf>.
60. Yu DS, Lee DT, Woo J, Hui E. Non-pharmacological interventions in older people with heart failure: effects of exercise training and relaxation therapy. *Gerontology*. 2007;53(2):74–81. <https://doi.org/10.1159/000096427>.
61. Gok Metin Z, Ejem D, Dionne-Odom JN, Turkman Y, Salvador C, Pamboukian S, Bakitas M. Mind-Body Interventions for Individuals With Heart Failure: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Card Fail*. 2018;24(3):186–201. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.09.008>.
62. Chang BH, Hendricks A, Zhao Y, Rothendler JA, LoCastro JS, Slawsky MT. A relaxation response randomized trial on patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005;25(3):149–157. <https://doi.org/10.1097/00008483-200505000-00005>.
63. Yu DS, Lee DT, Woo J. Improving health-related quality of life of patients with chronic heart failure: effects of relaxation therapy. *J Adv Nurs*. 2010;66(2):392–403. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2009.05198.x>.

62. Yu DS, Lee DT, Woo J. Effects of relaxation therapy on psychologic distress and symptom status in older Chinese patients with heart failure. *J Psychosom Res.* 2007;62(4):427–437. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.10.012>.
63. Rogers AE, Addington-Hall JM, Abery AJ, McCoy AS, Bulpitt C, Coats AJ, Gibbs JS. Knowledge and communication difficulties for patients with chronic heart failure: qualitative study. *BMJ.* 2000;321(7261):605–607. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7261.605>.
64. Horne G, Payne S. Removing the boundaries: palliative care for patients with heart failure. *Palliat Med.* 2004;18(4):291–296. <https://doi.org/10.1191/0269216304pm893oa>.
65. Harding R, Selman L, Beynon T, Hodson F, Coady E, Read C et al. Meeting the communication and information needs of chronic heart failure patients. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36(2):149–156. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.09.012>.
66. Boyd KJ, Murray SA, Kendall M, Worth A, Frederick Benton T, Clausen H. Living with advanced heart failure: a prospective, community based study of patients and their carers. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(5):585–591. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.11.018>.
67. Zickmund SL, Blasiole JA, Brase V, Arnold RM. Congestive heart failure patients report conflict with their physicians. *J Card Fail.* 2006;12(7):546–553. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.03.008>.
68. Zapka JG, Hennessy W, Carter RE, Amella EJ. End-of-life communication and hospital nurses: an educational pilot. *J Cardiovasc Nurs.* 2006;21(3):223–231. <https://doi.org/10.1097/00005082-200605000-00011>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.И. Шевцова, А.А. Пашкова

Написание текста – В.Н. Саламатова, В.И. Шевцова

Обзор литературы – В.Н. Саламатова, М.Г. Колпачева

Редактирование – М.Г. Колпачева

Утверждение окончательного варианта статьи – В.И. Шевцова, А.А. Пашкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronica I. Shevcova, Anna A. Pashkova

Text development – Valeriya N. Salamatova, Veronica I. Shevcova

Literature review – Valeriya N. Salamatova, Marina G. Kolpacheva

Editing – Marina G. Kolpacheva

Approval of the final version of the article – Veronica I. Shevcova, Anna A. Pashkova

Информация об авторах:

Шевцова Вероника Ивановна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; shevvi17@yandex.ru

Пашкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; zuikova-terapia23@mail.ru

Колпачева Марина Геннадьевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; marina.kolpacheva.1997@mail.ru

Саламатова Валерия Николаевна, студент лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; valeriyasalamatova@gmail.com

Information about the authors:

Veronica I. Shevcova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; shevvi17@yandex.ru

Anna A. Pashkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; zuikova-terapia23@mail.ru

Marina G. Kolpacheva, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; marina.kolpacheva.1997@mail.ru

Valeriya N. Salamatova, Student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; valeriyasalamatova@gmail.com

Дефицит железа, анемия и фибрилляция предсердий

В.А. Качнов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6601-5366>, kvasa@mail.ru

В.В. Тыренко, <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>, vadim_tyrenko@mail.ru

Е.С. Братилова, <https://orcid.org/0000-0003-2153-2121>, guanilatciclaza@mail.ru

А.В. Кольцов, <https://orcid.org/0000-0001-9881-4587>, andrewkoltsov83@gmail.com

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Анемия и дефицит железа часто встречаются при сердечно-сосудистых заболеваниях. Наиболее изученным вопросом является дефицит железа и анемия у пациентов с сердечной недостаточностью, для которых разработаны четкие клинические рекомендации. Фибрилляция предсердий является самой распространенной наджелудочковой тахикардией и характеризуется растущей распространенностью во всем мире. В то же время железодефицитная анемия является одним из самых распространенных заболеваний в мире, а дефицит железа – причиной до 80% анемий у взрослого населения. Взаимовлияние этих двух нозологических единиц в настоящее время изучено недостаточно. В связи с этим изучение взаимного влияния дефицита железа, железодефицитной анемии и фибрилляции предсердий и обоснование необходимости медикаментозной коррекции дефицита железа у пациентов с фибрилляцией предсердий являются чрезвычайно актуальной проблемой. Патфизиологические механизмы влияния дефицита железа на возможность развития фибрилляции предсердий достаточно многогранны. Среди них можно выделить влияние дефицита железа на митохондриальный уровень, кардиомиоцит, функцию сердца и организменный уровень. В то же время фибрилляция предсердий может способствовать развитию дефицита железа. Коморбидное течение дефицита железа и фибрилляции предсердий потенцирует клинические проявления друг друга и снижает качество жизни. Влияние коррекции анемии и дефицита железа у пациентов с фибрилляцией предсердий в настоящее время изучено недостаточно для формулирования практических рекомендаций. Однако можно полагать, что устранение дефицита железа при фибрилляции предсердий приведет к уменьшению ее симптомов, улучшению качества жизни и снижению частоты госпитализаций.

Ключевые слова: дефицит железа, мерцательная аритмия, железодефицитная анемия, миокард, сердечно-сосудистая система, препараты железа, патогенез, клиническая симптоматика

Для цитирования: Качнов ВА, Тыренко ВВ, Братилова ЕС, Кольцов АВ. Дефицит железа, анемия и фибрилляция предсердий. *Медицинский совет*. 2024;18(6):260–266. <https://doi.org/10.21518/ms2024-001>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Iron deficiency, anemia and atrial fibrillation

Vasilii A. Kachnov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6601-5366>, kvasa@mail.ru

Vadim V. Tyrenko, <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>, vadim_tyrenko@mail.ru

Ekaterina S. Bratilova, <https://orcid.org/0000-0003-2153-2121>, guanilatciclaza@mail.ru

Andrew V. Koltsov, <https://orcid.org/0000-0001-9881-4587>, andrewkoltsov83@gmail.com

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Anemia and iron deficiency are common in cardiovascular diseases. The most studied issue is iron deficiency and anemia in patients with heart failure, for whom clear clinical guidelines have been developed. Atrial fibrillation is the most common supraventricular tachyarrhythmia and is characterized by a growing prevalence worldwide. At the same time, iron deficiency anemia is one of the most common diseases in the world, and iron deficiency is the cause of up to 80% of anemia in the adult population. The mutual influence of these two nosological units is currently insufficiently studied. In this regard, the study of the mutual effects of iron deficiency, iron deficiency anemia and atrial fibrillation and the justification of the need for drug correction of iron deficiency in patients with atrial fibrillation is an extremely actual problem. The pathophysiological mechanisms of the effect of iron deficiency on the possibility of atrial fibrillation are quite multifaceted. Among these mechanisms can be distinguished: the effect of iron deficiency on the mitochondrial level, on the cardiomyocyte, on heart function and on the organismal level. At the same time, atrial fibrillation can contribute to the development of iron deficiency. The comorbid course of iron deficiency and atrial fibrillation potentiates the clinical manifestations of each other and reduces the quality of life. The effect of correction of anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation is currently insufficiently studied to formulate practical recommendations. However, it can be assumed that the treatment of iron deficiency in atrial fibrillation will lead to a reduction in symptoms, an improvement in the quality of life and a decrease in the frequency of hospitalizations.

Keywords: iron deficiency, atrial fibrillation, iron deficiency anemia, myocardium, cardiovascular system, iron supplementation, pathogenesis, clinical symptoms

For citation: Kachnov VA, Tyrenko VV, Bratilova ES, Koltsov AV. Iron deficiency, anemia and atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):260–266. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-001>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной наджелудочковой тахикардией и характеризуется растущей распространенностью во всем мире. Среди наиболее грозных осложнений ФП традиционно выделяют развитие тромбоэмболических событий и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Риск развития ФП повышается у лиц старше 40 лет, ее распространенность с возрастом увеличивается, а у людей старше 80 лет достигает 5–15% [1]. Учитывая растущее бремя симптомов и осложнений, связанных с ФП, в настоящее время целесообразно изучение и поиск новых подходов к ведению таких пациентов для улучшения клинических исходов.

В то же время железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, а дефицит железа – причиной до 80% анемий у взрослого населения [2]. Анемия является частым коморбидным заболеванием у пациентов с ФП. Показано, что наличие анемии ассоциировано с повышением риска кровотечений, сердечных осложнений и общей смертности у пациентов с ФП [3–6]. Помимо этого, существуют данные, что анемия может являться провоцирующим фактором развития впервые возникшей ФП [7], а у пациентов с анемией ее рецидивы развиваются чаще [8].

Цель обзора – изучить взаимное влияние дефицита железа, ЖДА и ФП и обосновать необходимость медикаментозной коррекции дефицита железа у пациентов с ФП.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НЕОБХОДИМОСТИ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Анемия является достаточно часто встречающимся коморбидным состоянием при сердечно-сосудистых заболеваниях. В настоящее время наиболее изученным вопросом является дефицит железа и анемия у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Доказано, что у этих лиц анемия и дефицит железа независимо связаны со сниженной переносимостью физических нагрузок, повторными госпитализациями по поводу СН и высокой сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин [9]. В связи с этим в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2021 г. говорится о том, что всем пациентам с СН рекомендуется:

- периодически проходить скрининг на анемию с выполнением общего анализа крови, определением концентрации ферритина в сыворотке и насыщения трансферрина (класс рекомендаций I, уровень доказательности C);
- внутривенное введение железа карбоксимальтозата следует рассматривать у симптоматических пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 45% и дефицитом железа для облегчения симптомов СН, улучшения работоспособности и качества жизни (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A);
- внутривенное введение железа карбоксимальтозата следует рассматривать у пациентов с симптома-

ми СН, недавно госпитализированных по поводу СН, с ФВ ЛЖ < 50% и дефицитом железа, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [9].

Публикация результатов исследования IRONMAN позволила ЕОК повысить класс рекомендаций по лечению внутривенными препаратами железа пациентов с ХСН, что нашло отражение в обновлениях рекомендаций ЕОК в 2023 г. [10, 11]. В них говорится, что внутривенное введение препаратов железа рекомендуется пациентам с симптомной СН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ и дефицитом железа для уменьшения симптомов СН и улучшения качества жизни (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); внутривенное введение препаратов железа карбоксимальтозата железа или деризомальтозата следует рассматривать у пациентов с симптомами со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ и дефицитом железа для снижения риска госпитализации по поводу СН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [11]. Таким образом, результаты многочисленных исследований и разработанные на их основе клинические рекомендации подчеркивают важность коррекции анемии и дефицита железа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Анемия и дефицит железа присутствуют у 55–70% пациентов с ХСН [9, 12], частота встречаемости анемии при ФП составляет по различным данным от 12 до 37% [3, 4, 6, 13], а частота наличия ФП у пациентов с ХСН достигает 30% (рис. 1) [14].

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Патофизиологические механизмы влияния дефицита железа на возможность развития ФП достаточно многогранны. Среди этих механизмов можно выделить несколько основных направлений: влияние дефицита

● **Рисунок 1.** Частота встречаемости анемии и дефицита железа при фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности

● **Figure 1.** Prevalence of anaemia and iron deficiency in atrial fibrillation and chronic heart failure



железа на митохондриальный уровень, кардиомиоцит, функцию сердца и организменный уровень. Дефицит железа на митохондриальном уровне вызывает нарушение митофагии, синтеза гема, снижение количества железосерных (Fe – S) металлопротеинов в митохондриях – активных центров ферментов, играющих важную роль в переносе электронов, что обуславливает снижение активности транспортировки электронов и истощение запасов аденозинтрифосфата (АТФ). В результате переключения клеточного дыхания с митохондриального окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз происходит увеличение внутриклеточного лактата и снижение уровня pH. Как результат, происходит нарушение функции Na⁺/K⁺-АТФазы, натрий накапливается внутриклеточно и дестабилизирует функцию цитозольного кальция [15–17].

На уровне кардиомиоцитов происходит уменьшение количества нормально функционирующих митохондрий, активация апоптоза, развитие фиброза, усиление гликолиза и гипертрофия кардиомиоцитов [17–20]. Перечисленные процессы способствуют развитию структурной и электрической гетерогенности кардиомиоцитов, что в свою очередь может приводить к развитию различных нарушений сердечного ритма, которые наиболее часто проявляются в виде развития ФП. Нарушение функции кардиомиоцитов, обусловленные дефицитом железа, со временем приводят к развитию структурных изменений со стороны сердца – систолической и диастолической

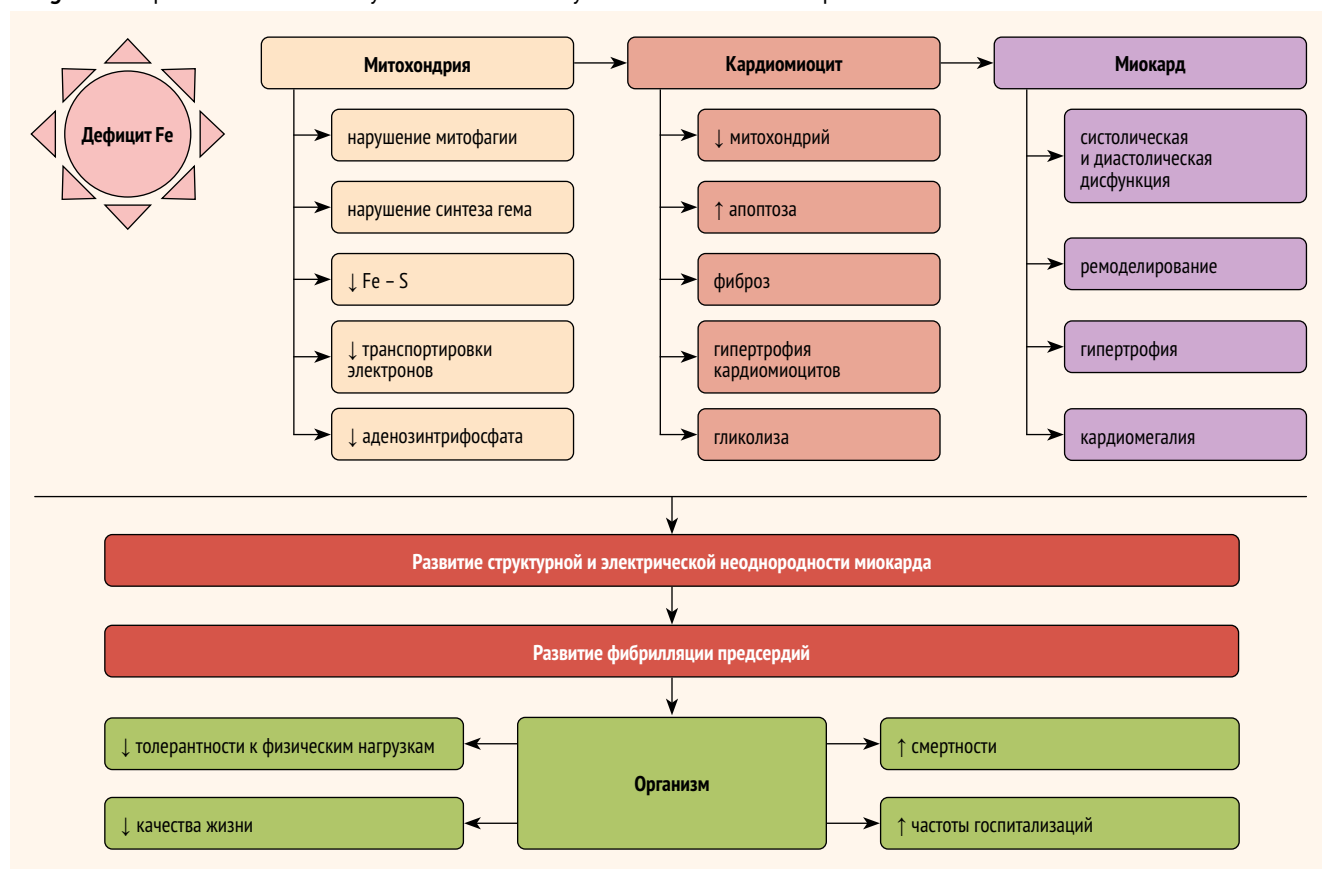
дисфункции миокарда, ремоделированию камер сердца, гипертрофии миокарда с последующей кардиомегалией [17]. На организменном уровне постепенно развивается снижение переносимости физических нагрузок, качества жизни, повышение смертности и частоты госпитализаций [17, 21]. Патогенез развития ФП на фоне дефицита железа представлен на *рис. 2*.

ВЛИЯНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА РИСК РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И АНЕМИИ

Дефицит железа может быть как абсолютным, так и относительным. Абсолютный дефицит железа развивается за счет истощения общего запаса микроэлемента в организме из-за его недостаточного потребления с пищей, нарушения всасывания или хронической кровопотери. Относительный же дефицит железа связан с персистирующим воспалительным процессом, который достаточно часто встречается при сердечно-сосудистых заболеваниях [22]. Низкоинтенсивный воспалительный процесс, наблюдаемый при сердечно-сосудистых заболеваниях, приводит к повышению высвобождения гепсидина – белка острой фазы, экспрессируемого печенью [23]. Гепсидин регулирует расщепление ферропортина – трансмембранного белка, который транспортирует железо, всасываемое в слизистой оболочке тонкого кишечника, в кровоток, а также опосредует высвобождение переработанного железа из макрофагов в селезенке и печени [24].

● **Рисунок 2.** Влияние дефицита железа и железodefицитной анемии на развитие фибрилляции предсердий

● **Figure 2.** Impact of iron deficiency and iron-deficiency anaemia on the development of atrial fibrillation



Роль низкоинтенсивного воспалительного процесса при ФП в настоящее время доказано многочисленными исследованиями [25–27]. Таким образом, хроническое низкоинтенсивное воспаление, наблюдаемое при сердечно-сосудистых заболеваниях в общем и при ФП в частности, приводит к повышению уровня гепсидина, который снижает всасывание железа в кишечнике и его мобилизацию из ретикулоэндотелиальной системы, что в конечном счете приводит к развитию функционального дефицита железа. В то же время при тяжелой ХСН, помимо вышеописанной роли воспалительного процесса, сопутствующей причиной дефицита железа является снижение всасывания микроэлемента в кишечнике из-за развития мальабсорбции вследствие отека его стенки при ХСН.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ЖЕЛЕЗА, АНЕМИИ И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

ФП и СН зачастую связаны между собой едиными патогенетическими механизмами и могут провоцировать развитие, прогрессирование и усугубление течения друг друга. Это взаимоотягощающее течение происходит за счет таких механизмов, как структурное ремоделирование миокарда, активация нейрогуморальных систем и нарушение функции левого желудочка, связанное с частотой сердечных сокращений.

Зачастую клинические проявления при симптомной ФП и анемии сходны. Так, наиболее типичными проявлениями ФП являются сердцебиение, одышка, утомляемость, стеснение/боль в груди, плохая переносимость

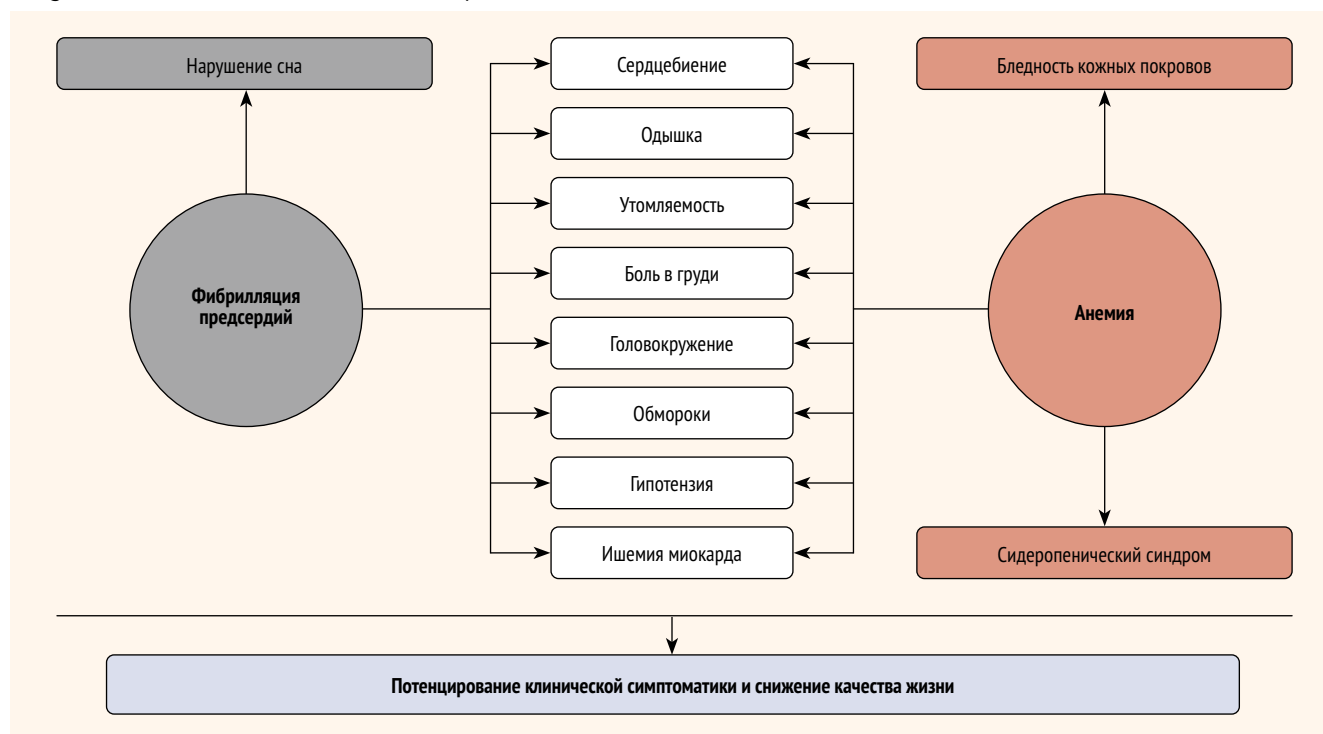
физических нагрузок, головокружение, обмороки, нарушение сна, гипотензия и ишемия миокарда. Основными проявлениями ЖДА являются сидеропенический и анемический синдром. Для сидеропенического синдрома характерны изменения кожи (пигментации цвета кофе с молоком) и слизистых оболочек (заеды в углу рта), изменения ногтей (ломкость, мягкость, поперечная исчерченность, волнчатость), изменения волос (ломкость, тусклость, раздвигание кончиков, алопеция), гипотония (мышечная, артериальная), изменения обоняния (пристрастие к запахам лака, красок, ацетона, выхлопных газов автомобиля), изменения вкуса (пристрастие к мелу, глине, сырым продуктам). Основными же проявлениями анемического синдрома являются слабость, головная боль, головокружение, плохая переносимость физических нагрузок, снижение аппетита, снижение работоспособности, внимания, обучаемости, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, сердцебиение (рис. 3) [1, 2].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данные о прогностической роли дефицита железа при ФП достаточно ограничены [28]. По результатам исследования А.М.К. Minhas et al., которые проанализировали выборки стационарных пациентов за период с 2004 по 2018 г., у 2,5% пациентов с первичной госпитализацией по поводу ФП отмечалось наличие дефицита железа и у этой же категории пациентов чаще отмечалось развитие острого инфаркта миокарда, острого почечного повреждения, необходимости использования вазопрессоров и искусственной вентиляции легких, также они характеризовались более длительным пребыванием в стационаре [29].

● **Рисунок 3.** Взаимосвязь клинических проявлений фибрилляции предсердий и анемии

● **Figure 3.** Association between the clinical presentations of atrial fibrillation and anaemia



По данным M. Keskin et al., из 127 пациентов с ФП и без ХСН у 47,6% имелся дефицит железа, тогда как его распространенность в контрольной популяции, сопоставимой по возрасту и полу, была 20%. Лабораторные признаки дефицита железа выявлялись у 50% пациентов с постоянной формой ФП, тогда как среди пациентов с персистирующей формой ФП изменения регистрировались у 30%. Также в отличие от пароксизмальной формы, наличие постоянной формы ФП ассоциировалось с дефицитом железа [30].

Крупные исследования по изучению влияния анемии и дефицита железа на течение ФП, в отличие от ХСН, в настоящее время единичны. Так, стоит отметить результаты анализа одного регистра пациентов с ФП – китайский регистр ФП Chinese Atrial Fibrillation Registry Study (CAFR). В него вошли 18 106 пациентов с ФП в период с 2011 по 2018 г. Все пациенты были разделены на три группы в соответствии с уровнем гемоглобина (Hb): 15 606 пациентов (86,2%) – в группу без анемии (Hb у мужчин ≥ 130 г/л; Hb у женщин ≥ 120 г/л), 1800 (9,9%) с легкой степенью анемии (у мужчин – $110 \leq \text{Hb} < 129$ г/л, у женщин – $110 \leq \text{Hb} < 119$ г/л) и 700 (3,9%) с анемией средней и тяжелой степени (Hb ≤ 109 г/л). Для проведения статистического анализа в данном регистре были использованы многофакторные регрессионные модели Кокса с корректировкой на сопутствующие факторы. По результатам анализа регистра было показано, что анемия встречалась у 13,8% исследуемых лиц. В течение периода наблюдения, который составил 4,01 года, в группах без анемии, с анемией легкой степени и анемией средней и тяжелой степени наблюдался рост смертности от всех причин (1,8; 4,9 и 8,9 на 100 человеко-лет), сердечно-сосудистой смертности (1,0; 2,9 и 4,5 на 100 человеко-лет) и больших кровотечений (0,5; 0,6 и 0,7 на 100 человеко-лет соответственно). Наличие анемии у пациентов с ФП повышало риск смерти от всех причин (анемия легкой степени: отношение шансов (ОШ) 1,22; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,38, $p = 0,002$; анемия от средней до тяжелой степени: ОШ 1,53; 95% ДИ 1,31–1,77, $p < 0,001$) и сердечно-сосудистой смертности (анемия легкой степени тяжести: ОШ 1,29; 95% ДИ 1,10–1,52, $p = 0,002$, анемия от средней до тяжелой степени: ОШ 1,27, 95% ДИ 1,03–1,57, $p = 0,025$). Ассоциация между анемией и смертью от всех причин была сходной в подгруппах, стратифицированных по полу, функции почек, и не зависела от выбора тактики лечения. На основании проведенного исследования авторами был сделан вывод, что анемия связана с повышенным риском смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, но оценка влияния анемии для коррекции прогноза у пациентов с ФП требует дальнейшего изучения [31].

Достаточно интересным по влиянию анемии на развитие ФП представляет собой исследование авторов G. Sertcakacilar и G.O. Yildiz, которые изучили влияние анемии на развитие впервые возникшей ФП среди пожилых пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии. В исследование был включен 1931 пациент. Авторами было показано, что частота развития впервые возникшей ФП у лиц с анемией составила 12,8%, а в группе

контроля (у пациентов без анемии) аналогичный показатель был 9,9%. При этом было определено пороговое значение уровня гемоглобина для развития впервые возникшей ФП – 96,4 г/л. Таким образом, была подтверждена гипотеза о том, что наличие анемии ассоциировано с повышенным риском развития ФП у пациентов, нуждающихся в лечении в отделении интенсивной терапии [32].

ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Большое количество крупных исследований по изучению дефицита железа у пациентов с ХСН позволили сформулировать и внедрить в клиническую практику рекомендации по ферротерапии у пациентов с ХСН. К таким наиболее значимым исследованиям относятся IRONOUT-HF, FAIR-HF, CONFIRM-HF, EFFECT-HF, AFFIRM-AHF, IRONMAN [10, 33–36]. Учитывая общность патогенетических и патофизиологических процессов при ФП и ХСН, тот факт, что в данные исследования, безусловно, входили пациенты с различными формами ФП, наводит на мысль о целесообразности коррекции дефицита железа и у пациентов с ФП, но без ХСН. Однако на сегодняшний день не существует достаточной доказательной базы для формулирования практических рекомендаций по лечению дефицита железа у пациентов с ФП, и, соответственно, в настоящее время нет показаний для лечения дефицита железа у пациентов с ФП независимо от анемии.

В настоящее время инициировано проведение двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования IRON-AF (Effect of Iron Repletion in Atrial Fibrillation – эффект восполнения запасов железа при ФП), целью которого является оценка эффективности восполнения запасов железа с помощью внутривенной формы у пациентов с ФП и дефицитом железа. В исследование планируется включить 84 пациента, которым будет внутривенно вводиться карбоксимальтозат железа или плацебо с оценкой в динамике показателей переносимости физической нагрузки, качества жизни, эхокардиографических показателей, данных 7-суточного холтеровского мониторингирования ЭКГ и смертности [37].

Таким образом, в настоящее время влияние коррекции анемии и дефицита железа у пациентов с ФП, в отличие от СН, в настоящее время изучено недостаточно для формулирования практических рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно говорить о том, что дефицит железа и анемия являются частыми заболеваниями, которые разнонаправленно негативно влияют на состояние миокарда и сердечно-сосудистой системы. Дефицит железа, анемия и ФП являются взаимоотягощающими состояниями, которые при коморбидном течении значимо снижают качество жизни и ухудшают прогноз в разрезе как частоты осложнений, так и повышения смертности. Наличие дефицита железа и анемии при ФП повышает риск смерти от

всех причин и сердечно-сосудистой смерти. Учитывая тот факт, что в настоящее время лечение дефицита железа при ХСН показало уменьшение симптомов, улучшение качества жизни и снижение частоты госпитализаций, то с учетом общности патогенетических механизмов развития ХСН и ФП можно полагать, что лечение дефицита железа при

ФП приведет к аналогичным улучшениям. Однако для ответа на этот вопрос требуется проведение дальнейших крупных рандомизированных исследований.



Поступила / Received 25.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2023
Принята в печать / Accepted 25.11.2023

Список литературы / References

1. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
2. Лукина ЕА, Цветаева НВ, Двирный ВН, Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ и др. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. М.; 2021. 43 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1.
3. Tu SJ, Hanna-Rivero N, Elliott AD, Clarke N, Huang S, Pitman BM et al. Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(3):686–694. <https://doi.org/10.1111/jce.14898>.
4. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, Gerds TA, Gundlund A, Gislason G et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(46):3782–3790. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz155>.
5. Westenbrink BD, Alings M, Connolly SJ, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):699–707. <https://doi.org/10.1111/jth.12874>.
6. Westenbrink BD, Alings M, Granger CB, Alexander JH, Lopes RD, Hylek EM et al. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J*. 2017;185:140–149. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.12.008>.
7. Lim WH, Choi EK, Han KD, Lee SR, Cha MJ, Oh S. Impact of Hemoglobin Levels and Their Dynamic Changes on the Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Sci Rep*. 2020;10(1):6762. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63878-9>.
8. Kim M, Hong M, Kim JY, Kim IS, Yu HT, Kim TH et al. Clinical relationship between anemia and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation without genetic background. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;27:100507. <https://doi.org/10.1016/j.ijch.2020.100507>.
9. McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5168. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5168>. McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5168. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5168>.
10. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022;400(10369):2199–2209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02083-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02083-9).
11. Adamo M, Gardner RS, McDonagh TA, Metra M. The 'Ten Commandments' of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2022;43(6):440–441. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab853>.
12. Graham FJ, Masini G, Pellicori P, Cleland JGF, Greenlaw N, Friday J et al. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(5):807–817. <https://doi.org/10.1002/ehf.2251>.
13. An Y, Ogawa H, Esato M, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N et al. Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation and Anemia (from the Fushimi AF Registry). *Am J Cardiol*. 2020;134:74–82. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.009>.
14. Wandell P, Carlsson AC, Li X, Holzmann MJ, Sundquist J, Sundquist K. Use of cardiovascular drugs and risk of incident heart failure in patients with atrial fibrillation. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(8):1396–1405. <https://doi.org/10.1111/jch.13931>.
15. Dong F, Zhang X, Culver B, Chew HG Jr, Kelley RO, Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(3):277–286. <https://doi.org/10.1042/CS20040278>.
16. Blainey L, Bailey-Wood R, Jacobs A, Henderson A, Muir J. The effects of iron deficiency on the respiratory function and cytochrome content of rat heart mitochondria. *Circ Res*. 1976;39(5):744–748. <https://doi.org/10.1161/01.res.39.5.744>.
17. Kobak KA, Radwańska M, Dziegala M, Kasztura M, Josiak K, Banasiak W et al. Structural and functional abnormalities in iron-depleted heart. *Heart Fail Rev*. 2019;24(2):269–277. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9738-4>.
18. Toblli JE, Cao G, Rivas C, Giani JF, Dominici FP. Intravenous iron sucrose reverses anemia-induced cardiac remodeling, prevents myocardial fibrosis, and improves cardiac function by attenuating oxidative/nitrosative stress and inflammation. *Int J Cardiol*. 2016;212:84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.039>.
19. Medeiros DM, Beard JL. Dietary iron deficiency results in cardiac eccentric hypertrophy in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998;218(4):370–375. <https://doi.org/10.3181/00379727-218-44306>.
20. Petering DH, Stemmer KL, Lyman S, Krezoski S, Petering HG. Iron deficiency in growing male rats: a cause of development of cardiomyopathy. *Ann Nutr Metab*. 1990;34(4):232–243. <https://doi.org/10.1159/000177592>.
21. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(4):522–530. <https://doi.org/10.1002/ehf.640>.
22. Savarese G, von Haehling S, Butler J, Cleland JGF, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2023;44(1):14–27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac569>.
23. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail*. 2019;7(1):36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015>.
24. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6493. <https://doi.org/10.3390/ijms22126493>.
25. Pauklin P, Zilmer M, Eha J, Tootsi K, Kals M, Kampus P. Markers of Inflammation, Oxidative Stress, and Fibrosis in Patients with Atrial Fibrillation. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;4556671. <https://doi.org/10.1155/2022/4556671>.
26. Ajoolabady A, Nattel S, Lip GH, Ren J. Inflammation Signaling in Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(23):2349–2366. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.379>.
27. Zhang YF, Meng LB, Hao ML, Li XY, Zou T. CXCR4 and TYROBP mediate the development of atrial fibrillation via inflammation. *J Cell Mol Med*. 2022;26(12):3557–3567. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17405>.
28. Hanna-Rivero N, Tu SJ, Elliott AD, Pitman BM, Gallagher C, Lau DH et al. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):204. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02633-6>.
29. Minhas AMK, Sagheer S, Shekhar R, Sheikh AB, Nazir S, Ullah W et al. Trends and Inpatient Outcomes of Primary Atrial Fibrillation Hospitalizations with Underlying Iron Deficiency Anemia: An Analysis of The National Inpatient Sample Database from 2004–2018. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(10):101001. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.101001>.
30. Keskin M, Ural D, Altay S, Argan O, Borklue EB, Kozan O. Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation: A new insight into comorbidities. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(2):103–110. <https://doi.org/10.5543/tkda.2018.51001>.
31. Zhang Z, Jiang C, He L, Bai Y, Wu J, Hu R et al. Associations of anemia with death and major bleeding in patients with atrial fibrillation: A report from the Chinese Atrial Fibrillation Registry Study. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):91–100. <https://doi.org/10.1002/clc.23764>.
32. Sertcakacilar G, Yildiz GO. Association between Anemia and New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients in the Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Analysis. *Clin Pract*. 2022;12(4):533–544. <https://doi.org/10.3390/clinpract12040057>.
33. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958–1966. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5427>.

34. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436–2448. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355>.
35. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657–668. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>.
36. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374–1383. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497>.
37. Tu SJ, Elliott AD, Hanna-Rivero N, Gallagher C, Mishima RS, Lyrtzis E et al. Rationale and design of the IRON-AF study: a double-blind, randomised, placebo-controlled study to assess the effect of intravenous ferric carboxymaltose in patients with atrial fibrillation and iron deficiency. *BMJ Open*. 2021;11(8):e047642. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047642>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.А. Качнов**

Написание текста – **В.А. Качнов, В.В. Тыренко, Е.С. Братилова**

Обзор литературы – **В.А. Качнов, Е.С. Братилова, А.В. Кольцов**

Рисунки – **В.А. Качнов**

Редактирование – **В.В. Тыренко, В.А. Качнов, Е.С. Братилова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.А. Качнов, Е.С. Братилова, А.В. Кольцов**.

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vasilii A. Kachnov**

Text development – **Vasilii A. Kachnov, Vadim V. Tyrenko, Ekaterina S. Bratilova**

Literature review – **Vasilii A. Kachnov, Ekaterina S. Bratilova, Andrew V. Koltsov**

Pictures – **Vasilii A. Kachnov**

Editing – **Vadim V. Tyrenko, Vasilii A. Kachnov, Ekaterina S. Bratilova**

Approval of the final version of the article – **Vasilii A. Kachnov, Ekaterina S. Bratilova, Andrew V. Koltsov**

Информация об авторах:

Качнов Василий Александрович, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; kvasa@mail.ru

Тыренко Вадим Витальевич, д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vadim_tyrenko@mail.ru

Братилова Екатерина Сергеевна, врач-кардиолог клиники факультетской терапии им. С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; guanilatciclaza@mail.ru

Кольцов Андрей Валентинович, к.м.н., преподаватель кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; andrewkoltsov83@gmail.com

Information about the authors:

Vasilii A. Kachnov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Faculty Therapy Department named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; kvasa@mail.ru

Vadim V. Tyrenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Faculty Therapy Department named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vadim_tyrenko@mail.ru

Ekaterina S. Bratilova, Cardiologist at the Faculty Therapy Clinic named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; guanilatciclaza@mail.ru

Andrew V. Koltsov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the Faculty Therapy Department named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; andrewkoltsov83@gmail.com

Тромбоцитарное звено гемостаза у полиморбидных пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19

Л.И. Кадников[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>, kadn-leonid@mail.ru

Н.В. Изможерова, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, nadezhda_izm@mail.ru

А.А. Попов, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, art_popov@mail.ru

И.П. Антропова, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>, aip.hemolab@mail.ru

Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Резюме

Введение. Тромбоциты играют ключевую роль в возникновении артериального тромбоза, а влияние SARS-CoV-2 на тромбоциты способствует повышенному риску тромбообразования.

Цель. Оценить тромбоцитарное звено гемостаза, а также полиморбидность у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 на момент госпитализации.

Материалы и методы. Исследование «случай – контроль»; 96 пар пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), сопоставимых по полу, возрасту и диагнозу «ОКС». Группу 1 составили пациенты с ОКС и COVID-19, группу 2 – пациенты с ОКС без COVID-19. Показатели крови исследовали на гематологических анализаторах Mindray BC-5150 (China) и ABX Micros-60 (France), результаты которых были сопоставимы. Статистическая обработка выполнялась в среде Statistica 13.0. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России протоколом №9 от 22.10.2021.

Результаты. Уровень тромбоцитов (PLT) в группе 1 составил $242 (178 \div 299) \times 10^9/\text{л}$, в группе 2 – $236 (199 \div 291) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,927$. Средний объем тромбоцитов (MPV) в группе 1 составил $10,0 (9,3 \div 11,5)$ фл, в группе 2 – $8,0 (7,6 \div 8,8)$ фл, $p < 0,001$. Ширина распределения тромбоцитов (PDW) в группе 1 составила $16,2 (15,9 \div 16,4)$, в группе 2 – $15,7 (14,7 \div 16,7)$, $p < 0,001$. Тромбоцит (PCT) в группе 1 составил $0,24 (0,18 \div 0,30)\%$, в группе 2 – $0,19 (0,16 \div 0,24)\%$, $p < 0,001$. Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR) в группе 1 составило $159,4 (109,5 \div 232,9)$, в группе 2 – $118,4 (88,2 \div 158,1)$, $p < 0,001$. Индекс полиморбидности Charlson в группе 1 составил 5 ($4 \div 6$) баллов, в группе 2 – 4 ($4 \div 6$) балла, $p = 0,047$.

Выводы. Более высокие значения MPV, PDW, PCT при равном уровне PLT, больший уровень PLR на момент поступления в стационар и большая полиморбидность могут свидетельствовать о более выраженной активации тромбоцитов за счет воспаления, выраженной иммуносупрессии и сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, тромбоциты, тромбоцитарные индексы, тромбоцитарные параметры, полиморбидность

Для цитирования: Кадников ЛИ, Изможерова НВ, Попов АА, Антропова ИП. Тромбоцитарное звено гемостаза у полиморбидных пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19. *Медицинский совет.* 2024;18(6):267–274. <https://doi.org/10.21518/ms2024-018>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Platelet link of hemostasis in polymorbid patients with acute coronary syndrome and COVID-19

Leonid I. Kadnikov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>, kadn-leonid@mail.ru

Nadezhda V. Izmozherova, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, art_popov@mail.ru

Irina P. Antropova, <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>, aip.hemolab@mail.ru

Ural State Medical University; 3, Repina St., Yekaterinburg, 620028, Russia

Abstract

Introduction. Platelets play an important role in arterial thrombosis, and the effects of SARS-CoV-2 on platelets contribute to an increased risk of thrombosis.

Aim. To evaluate platelet link of hemostasis system and polymorbidity in patients with acute coronary syndrome and COVID-19 at the time of admission to the hospital.

Materials and methods. The case-control study included 96 pairs of patients with acute coronary syndrome (ACS). The groups were adjusted by gender, age and diagnosis of ACS. Group 1 had ACS and COVID-19, Group 2 had ACS without COVID-19. Blood indicators were examined using the Mindray BC-5150 and ABX Micros-60 automatic hematology analyzers, the results of which were comparable Statistica 13.0 environment was used for statistical processing. The study was approved by the Local Ethics Committee of Ural State Medical University by Protocol No. 9 dated 10.22.2021.

Results. Platelet level (PLT) was $242 (178 \div 299) \times 10^9/L$ Group 1 and $236 (199 \div 291) \times 10^9/L$, in Group 2, $p = 0.927$. Mean platelet volume (MPV) was $10.0 (9.3 \div 11.5)$ fl in Group 1 and $8.0 (7.6 \div 8.8)$ fl, in Group 2, $p < 0.001$. Platelet distribution width (PDW) was $16.2 (15.9 \div 16.4)$ in Group 1, and $15.7 (14.7 \div 16.7)$ in Group 2, $p < 0.001$. Plateletcrit (PCT) was $0.24 (0.18 \div 0.30)\%$ in Group 1 and $0.19 (0.16 \div 0.24)\%$ in Group 2, $p < 0.001$. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) $159.4 (109.5 \div 232.9)$ in Group 1 and $118.4 (88.2 \div 158.1)$ in Group 2, $p < 0.001$. The Charlson polymorbidity index in Group 1 was $5 (4 \div 6)$ points, in Group 2 – $4 (4 \div 6)$ points, $p = 0.047$.

Conclusions. Higher PDW, MPV, PCT values with the same PLT, higher PLR level and higher polymorbidity at the time of hospitalization may indicate more pronounced platelet activation due to inflammation, severe immunosuppression and concomitant diseases in patients with COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, coronavirus disease, platelet, platelet indices, platelet parameters, polymorbidity

For citation: Kadnikov LI, Izmozherova NV, Popov AA, Antropova IP. Platelet link of hemostasis in polymorbid patients with acute coronary syndrome and COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(6):267–274. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-018>.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты играют ключевую роль в возникновении артериального тромбоза, а влияние SARS-CoV-2 на тромбоциты повышает риск тромбообразования, чему способствуют воспалительные и прокоагулянтные изменения, наблюдающиеся во время вирусной инфекции [1].

Тромбоциты быстро реагируют на сосудистое повреждение, приближаясь и прочно прикрепляясь к активированному эндотелию с последующей дегрануляцией, агрегацией, формированием прокоагулянтной мембранной поверхности, полимеризацией тромбина и формированием тромба [2, 3]. Механизм включает в себя связывание тромбоцитарного комплекса GPIIb-IX-V с фактором фон Виллебранда, связывание GP-VI тромбоцитов с коллагеном, усиление активации тромбоцитов за счет продукции тромбоксана A₂, высвобождение аденозиндифосфата (АДФ) из гранул тромбоцитов, активацию интегрина $\alpha IIb\beta 3$, формирование протромбиназного комплекса и образование тромбина, что приводит к продукции фибрина. Гемостатическая функция тромбоцитов включает взаимосвязанные друг с другом процессы активации тромбоцитов и путей коагуляции [4, 5]. Чрезмерная интенсивность этих процессов может приводить к патологическому артериальному тромбозу, являющемуся основной причиной инвалидизации и смертности.

При COVID-19, помимо цитокинопосредованного, гипоксемического и микрососудистого повреждения, наблюдается гиперактивация тромбоцитов, наряду со снижением их уровня за счет повышенной деструкции и снижения продукции [6].

Следует отметить, что взаимосвязь между активацией тромбоцитов и воспалением подробно описана при атеросклерозе [7], а эффективность антиагрегантов объясняется не только прямым ингибированием тромбоцитов со снижением их протромботической активности, но и уменьшением количества провоспалительных медиаторов, высвобождаемых активированными тромбоцитами [8].

При инфицировании SARS-CoV-2 механизмы взаимодействия вируса с тромбоцитами до сих пор остаются недостаточно изученными [9]. Помимо поражения клетки путем связывания спайкового белка с АПФ2 (ангиотензинпревращающий фермент 2), экспрессирующегося

в т. ч. на тромбоцитах, влияние на экспрессию тромбоцитами таких рецепторов, как CD147, CD26, интегринов, эндосомальных Toll-подобных рецепторов, лектинов C-типа (CLEC-2 и CLEC-5), рецепторов комплемента (CR 3a и CR 5a), хемокиновых рецепторов (CXCR1, CXCR1-2 и CXCR1-4), Fc-гамма-рецептора II (FcγRII), секреция тромбоцитарных гранул на тромбоцитарно-нейтрофильном агрегате и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), может объяснить связь SARS-CoV-2 с тромбоцитами и, как следствие, появление инфекционного иммуновоспалительного атеротромбоза [10–12].

Ставшие доступными для рутинной практики такие характеристики тромбоцитов, как ширина распределения (PDW), средний объем (MPV), тромбоцит (PCT), отношение абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов (PLR), могут быть использованы для определения прогноза и оценки риска наступления смерти при COVID-19 [13, 14].

Цель исследования – оценка тромбоцитарного звена гемостаза и полиморбидности у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 на момент поступления в стационар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование «случай – контроль» включено 192 пациента (96 пар), сопоставимых по полу, возрасту и диагнозу «Острый коронарный синдром». Группу 1 составили пациенты с ОК и сопутствующей инфекцией SARS-CoV-2, группу 2 – пациенты с ОК без инфекции SARS-CoV-2. В исследование включались обе формы ОК – с подъемом сегмента ST и без подъема ST. Пациенты находились в двух разных стационарах Свердловской области согласно действующей маршрутизации. Использованы данные медицинских карт стационарных больных ГАУЗ СО «Верхнепышминская ЦГБ им. П.Д. Бородина» г. Верхняя Пышма и МО «Новая больница» г. Екатеринбурга за третий и четвертый кварталы 2020 г. **Критерии включения пациентов в исследование:** пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет, не принимавшие иммуносупрессивные и антиагрегантные препараты до настоящей сердечно-сосудистой катастрофы, включая пациентов, перенесших сердечно-сосудистые события ранее, но не принимающие препараты по данным медицинской

документации. *Критериями исключения являлись:* несовершеннолетние пациенты мужского и женского пола, лица, имеющие кардиостимулятор, лица, принимавшие иммуносупрессивные и антиагрегантные препараты до сердечно-сосудистой катастрофы. На догоспитальном этапе у всех пациентов сравниваемых групп была использована тройная антитромботическая терапия (два антиагреганта и антикоагулянт). Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 определялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и выявлением поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ). Диагноз острого коронарного синдрома основывался на характерной клинической картине острого коронарного синдрома, качественном определении тропонина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), данных электрокардиографии (ЭКГ) и коронароангиографии (КАГ). Показатели крови исследовали на автоматических гематологических анализаторах Mindray BC-5150 (China) и ABX Micros-60 (France), результаты которых были сопоставимы. Была проведена оценка количества тромбоцитов (PLT), среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения тромбоцитов (PDW), тромбокрита (PCT), количества лимфоцитов (LYM#), отношения абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR). Вычисление показателя PLR проводилось математическим методом деления PLT к LYM# с помощью калькулятора. PLR является независимым маркером провоспалительного и протромботического процесса [15]. Его повышение указывает на наличие высокого риска внутрибольничных неблагоприятных исходов и появление долгосрочных нежелательных явлений у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, включая оценку риска наступления смерти среди пациентов с ОКС [15–17]. КАГ проводилась по общепринятой методике с оценкой коронарных артерий на ангиографе Philips Azurion-3 в обоих стационарах под контрастным усилением йода в дозировке 370 мг в 1 мл раствора объемом 5 мл. При анализе КАГ проводилась оценка

частоты встречаемости стенозов левой коронарной артерии (ЛКА), передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА), правой коронарной артерии (ПКА), размера стенозов в диаметре, частоты выполнения коронарных вмешательств (тромбаспирация, стентирование, ангиопластика). При проведении оценки частоты встречаемости сопутствующих патологий у участников исследования был рассчитан индекс полиморбидности Charlson. Статистическая обработка проводилась в среде Statistica 13.0. с использованием критериев Манна – Уитни, χ^2 -Пирсона, двустороннего точного критерия Фишера. Данные представлены как медианы и межквартильные размахи (25÷75%). Статистически значимыми различия считали при значениях $p < 0,050$. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России протоколом №9 от 22.10.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В каждую группу вошли 61 мужчина и 35 женщин. Медиана возраста обеих групп составила 63 года, а межквартильные интервалы (58÷73) и (55÷71) лет соответственно, $p = 0,817$. ОКС с подъемом сегмента ST встречался у 67 человек в группе 1 и у 93 человек – в группе 2, ОКС без подъема сегмента ST – у 29 и 3 человек соответственно, $p < 0,001$. При постановке окончательного клинического диагноза всем участникам исследования был выставлен диагноз острого инфаркта миокарда, $p = 1,000$. На момент госпитализации положительный тропонин был выявлен у 71 пациента в группе 1 и у 95 пациентов – в группе 2, $p < 0,001$. В *табл. 1* представлена общая характеристика групп.

Артериальная гипертензия (АГ) встречалась одинаково часто: 89 человек – в группе 1 и 86 человек – в группе 2, $p = 0,446$. Тем не менее ее выраженность различалась: АГ 1-й ст. наблюдалась у 15 человек в группе 1 и у 3 человек – в группе 2; АГ 2-й ст. – у 15 и 15 пациентов, АГ 3-й ст. – у 59 и 68 больных соответственно, $\chi^2 = 5,889$, 2 с.с., $p = 0,014$.

● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с ОКС в зависимости от наличия COVID-19

● **Table 1.** General characteristics of patients with ACS depending on the presence of COVID-19

Параметр	Медиана (25÷75%)		Значимость различий, критерий Манна – Уитни
	Группа 1 (ОКС + COVID-19), n = 96	Группа 2 (ОКС без COVID-19), n = 96	
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	130 (120÷140)	140 (130÷160)	$p < 0,001$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 (70÷90)	83 (80÷100)	$p < 0,001$
Частота сердечных сокращений, в мин	78 (70÷92)	76 (68÷90)	$p = 0,256$
Частота дыхательных движений, в мин	18 (18÷20)	16 (16÷16)	$p < 0,001$
Индекс полиморбидности Charlson, баллы	5 (4÷6)	4 (4÷6)	$p = 0,047$
Длительность пребывания в стационаре, дни	14 (11÷19)	9 (9÷9)	$p < 0,001$
Уровень глюкозы, ммоль/л	6,05 (5,22÷7,49)	6,7 (5,75÷9,5)	$p = 0,006$
Уровень гемоглобина, г/л	133 (119÷145)	143 (130÷156)	$p = 0,001$
Скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI, мл/мин/1,73м ²	67 (54÷80)	81 (63÷93)	$p < 0,001$

Примечание: CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) также встречалась одинаково часто: 91 человек – в группе 1 и 92 человека – в группе 2, $p = 0,773$. Функциональные классы (ФК) не различались: I ФК наблюдался у 33 человек в группе 1 и у 14 человек – в группе 2; II ФК – у 48 и 69; III ФК – у 10 и 7; IV ФК – у 0 и 2 соответственно, $\chi^2 = 12,677$, 3 с.с., $p = 0,054$.

Стабильную стенокардию в анамнезе имели 26 пациентов группы 1 и 2 пациента группы 2, $p < 0,001$.

Частота выявления фибрилляции предсердий среди пациентов не различалась: 15 случаев – в группе 1 и 17 случаев – в группе 2, $p = 0,556$. При сравнении баллов по шкале CHA2DS2-VASc статистически значимых различий не выявлено: 3 (2÷5) балла – в группе 1 и 5 (3÷5) баллов – в группе 2, $p = 0,082$. Также не выявлено различий при сравнении баллов HAS-BLED: 3 (1÷3) балла – в группе 1 и 2 (2÷3) балла – в группе 2, $p = 1,000$. При сравнении получаемых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий было выявлено, что в группе 1 прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) принимали 3 пациента, варфарин – 11 человек, отсутствовала терапия у 1 больного; в группе 2 ПОАК принимали 13 человек и 4 человека принимали варфарин, $p = 0,002$.

Ожирение имели 10 пациентов в группе 1 и 29 пациентов – в группе 2, $p < 0,001$. Уровни общего холестерина и его фракций – холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности и триглицериды не имели статистически значимых различий.

У инфицированных SARS-CoV-2 чаще выявлялась сопутствующая анемия: у 27 человек против 10 человек в группе сравнения, $p = 0,002$. Уровень эритроцитов на момент поступления в стационар в группе 1 составил $4,21 (3,90 \div 4,64) \times 10^{12}/л$, в группе 2 – $4,77 (4,45 \div 5,10) \times 10^{12}/л$, $p < 0,001$. Уровень гемоглобина отражен в *табл. 1*.

Частота сахарного диабета 2-го типа среди пациентов исследуемых групп не различалась: 25 случаев – в группе 1 и 18 случаев – в группе 2, $p = 0,226$. Частота выявления нарушения толерантности к глюкозе также не различалась: 8 случаев – в группе 1 против 15 – в группе 2, $p = 0,069$. Тем не менее по уровню глюкозы крови исследуемые группы статистически значимо различались (*табл. 1*).

Частота выявления выраженной хронической болезни почек (ХБП) $\geq 3a$ также не различалась: у 16 пациентов – в группе 1 и у 8 пациентов – в группе 2, $p = 0,081$. Уровень креатинина на момент поступления в стационар в группе 1 составил $95 (81 \div 120)$ мкмоль/л, в группе 2 – $83 (69 \div 96)$ мкмоль/л, $p < 0,001$. Значения скорости клубочковой фильтрации по СКД-EPI отражены в *табл. 1*.

Частота встречаемости бронхиальной астмы, хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких между группами не различалась.

Характеристика параметров тромбоцитарного звена гемостаза приведена в *табл. 2*.

По данным *табл. 2* пациенты, инфицированные вирусом SARS-CoV-2, статистически значимо имели более высокие показатели среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения тромбоцитов (PDW), тромбокрит (PCT) и отношения абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR) при равном уровне тромбоцитов (PLT) в сравнении с пациентами без COVID-19.

Коронарография была выполнена 78 пациентам (81%) в группе 1 и 96 пациентам (100%) – в группе 2, $p < 0,001$. Частота отказов от проведения процедуры составила 19% (18 человек) в группе 1, в группе 2 отказы отсутствовали.

Исследование выявило стеноз левой коронарной артерии (ЛКА) у 13 человек (17%) в группе 1 и у 10 человек (10%) – в группе 2, $p = 0,213$; стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) – у 58 (74%) и 79 (82%) пациентов, $p = 0,262$ соответственно. Стеноз огибающей артерии (ОА) выявлен у 40 человек (51%) в группе 1 и у 38 (40%) – в группе 2, $p = 0,164$; стеноз правой коронарной артерии (ПКА) – у 53 (68%) и 59 (61%) пациентов, $p = 0,341$.

Стеноз ЛКА в группе 1 составил $50 (40 \div 80)\%$ в диаметре, в группе 2 – $5 (0 \div 20)\%$, $p < 0,001$; стеноз ПНА – $85 (70 \div 100)\%$ и $90 (70 \div 100)\%$, $p = 0,829$ соответственно. Стеноз ОА в группе 1 составил $75 (50 \div 90)\%$ в диаметре, в группе 2 – $70 (5 \div 90)\%$, $p = 0,555$; стеноз ПКА – $83 (60 \div 99)\%$ и $90 (60 \div 100)\%$, $p = 0,418$ соответственно.

По данным коронарографии коронарные вмешательства (тромбаспирация, стентирование, ангиопластика) были выполнены 66 пациентам (85%) в группе 1 и 94 пациентам (98%) – в группе 2, $p = 0,001$.

● **Таблица 2.** Гематологические показатели пациентов с ОКС в зависимости от наличия COVID-19

● **Table 2.** Hematological parameters of patients with ACS depending on the presence of COVID-19

Параметр	Медиана (25%÷75%)		Значимость различий, критерий Манна – Уитни
	Группа 1 (ОКС + COVID-19), n = 96	Группа 2 (ОКС без COVID-19), n = 96	
Количество тромбоцитов (PLT), $\times 10^9/л$	242 (178÷299)	236 (199÷291)	$p = 0,927$
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл	10,0 (9,3÷11,5)	8,0 (7,6÷8,8)	$p < 0,001$
Ширина распределения тромбоцитов (PDW)	16,2 (15,9÷16,4)	15,7 (14,7÷16,7)	$p < 0,001$
Тромбокрит (PCT), %	0,24 (0,18÷0,30)	0,19 (0,16÷0,24)	$p < 0,001$
Количество лимфоцитов (LYM#), $\times 10^9/л$	1,49 (1,17÷2,07)	2,00 (1,50 ÷ 2,70)	$p < 0,001$
Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR)	159,4 (109,5÷232,9)	118,4 (88,2÷158,1)	$p < 0,001$

ОБСУЖДЕНИЕ

Острые коронарные синдромы часто регистрируются у пациентов с коронавирусной болезнью [18]. В нашем исследовании меньшие значения систолического и диастолического давления, более легкие степени АГ при ее равной частоте встречаемости, более частое наличие стенокардии, отсутствие различий уровней липидограммы при меньшей частоте встречаемости ожирения у больных с ОКС и COVID-19 могут свидетельствовать о том, что значительный вклад на фоне инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в развитие ОКС вносит имеющееся у пациентов несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой к участку сердечной мышцы.

Описаны как минимум три различных механизма влияния SARS-CoV-2 на миокард: (1) прямое повреждение миокарда, вызванное проникновением вируса, связанного с рецепторами АПФ2, что приводит к воспалению и гибели кардиомиоцитов; (2) вторичное повреждение в результате подавления экспрессии АПФ2, ведущее к гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы и стимуляции рецепторов ангиотензина 1 с развитием артериальной вазоконстрикции, образованием активных форм кислорода, воспалением стенки коронарных сосудов и последующим развитием ОКС; (3) опосредованное иммунной активацией В- и Т-клеток развитие системной воспалительной реакции с повышенным окислительным стрессом и дисбалансом между поступлением и потреблением кислорода [19–21].

Примечательно, что существующий патогенетический паттерн воздействия вирусов, например гриппа [22], индуцирующих воспаление коронарных сосудов с высвобождением цитокинов, приводящих к эндотелиальной дисфункции, является одним из механизмов возникновения ОКС и у пациентов с COVID-19. Как и в других случаях вирусной инфекции, синдром высвобождения цитокинов в ходе иммунного ответа наблюдается в случаях тяжелого течения COVID-19 и сопровождается системным выбросом провоспалительных цитокинов IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и фактором некроза опухоли-альфа (ФНО-α) [23].

Воспаление, наблюдаемое при COVID-19, глубоко влияет на эритропоэз посредством различных механизмов, частично поддерживаемых аномальным метаболизмом железа, опосредованным перепроизводством провоспалительных цитокинов, которые оказывают ингибирующее действие на эритроидные клетки-предшественники и могут снижать продолжительность жизни эритроцитов [24]. Это объясняет более частую встречаемость анемии у лиц с COVID-19. В нашей работе также выявлено влияние коронавирусной инфекции на количество эритроцитов и уровень гемоглобина.

Помимо влияния инфекционного агента, анемия может являться следствием нарушения работы почек у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Несмотря на то что мы не выявили значимых различий в количестве пациентов с ХБП между исследуемыми группами пациентов, существенно более высокий уровень креатинина и более низкая скорость клубочковой фильтрации у больных с ОКС и COVID-19 могут свидетельствовать об относительном снижении работы почек в данной группе.

Тромбоциты являются чрезвычайно реактивными компонентами крови. В первую очередь они участвуют в процессах поддержания целостности сосудов и нормального гемостаза, однако в настоящее время предоставлены многочисленные доказательства их полифункционального характера. Тромбоциты крови первыми накапливаются в месте повреждения, где они активируются классическими агонистами, такими как АДФ (аденозиндифосфат), тромбоксан A2, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), и воспалительными цитокинами, например IL-1, IL-6 и ФНО-α, с последующей агрегацией, формированием прокоагуляционной поверхности, высвобождением содержимого гранул и дальнейшей стимуляцией воспалительных процессов [25].

По данным двух крупных метаанализов с участием 1 779 и 7 613 больных COVID-19, частота развития тромбоцитопении варьирует от 5 до 41,7% пациентов, положительно коррелирует со степенью тяжести инфекционного процесса, является предиктором ухудшения течения COVID-19 и индикатором увеличения риска наступления смерти [26, 27]. Этиология тромбоцитопении сложна, но потенциально способствующие ей факторы включают повреждение эндотелиальных клеток со стимуляцией тромбоцитов и усилением их клиренса/разрушения, активацию тромбоцитов комплексами «вирусный антиген – антитело» или воспалительными реакциями организма и вывод из кровообращения ретикулоэндотелиальной системой, а также миелотоксичность вследствие инфекции SARS-CoV-2 [26]. Поскольку тромбоцитопения у лиц с COVID-19 связана с ухудшением течения коронавирусной инфекции, а ухудшение состояния пациентов чаще наблюдается в течение госпитализации [27], в нашем исследовании на момент поступления пациентов в стационар уровни тромбоцитов среди лиц с ОКС, инфицированных SARS-CoV-2, и лиц с ОКС без COVID-19 не имели существенных различий. Это согласуется с данными о том, что при данном заболевании количество тромбоцитов может оставаться на нормальном уровне [28].

Размер тромбоцитов является их важной характеристикой. Увеличение среднего объема тромбоцитов (MPV) подразумевает увеличение циркулирующих молодых тромбоцитов. Размер тромбоцитов положительно коррелирует с количеством поверхностных рецепторов и содержанием аденозинтрифосфата (АТФ) в цитоплазматических гранулах. Число рибосом выше в крупных тромбоцитах, и они содержат больше аминокислот, что указывает на более высокий потенциал синтеза белка. Более крупные тромбоциты обладают повышенным гемостатическим потенциалом, связывают больше фибриногена и имеют более высокие уровни фосфорилирования после стимуляции тромбином, чем более мелкие тромбоциты [29].

Ранее было показано, что у пациентов с COVID-19 значительно более высокие значения среднего объема тромбоцитов, чем у пациентов, не страдающих COVID-19, которые соответствовали им по количеству тромбоцитов [30]. В нашем исследовании также было обнаружено, что MPV и связанные с этим показателем ширина распределения тромбоцитов (PDW) и тромбокрит (PCT) были существенно выше в группе лиц с ОКС и коронавирусной инфекцией. Можно предположить, что при COVID-19 ускоряется

производство крупных незрелых тромбоцитов, поскольку мегакариocyты реагируют на повышенное потребление тромбоцитов. Интересно, что при COVID-19 увеличивается количество незрелых тромбоцитов даже при сохранении их нормального уровня. Стоит отметить, что незрелые (ре-тикулярные) тромбоциты более функциональны и обла-дают более выраженной продукцией тромбоспандина А2, ингибитора тканевого плазминогена, Р-селектина, что также увеличивает риск возникновения тромбоза [31, 32].

PDW и PCT – тромбоцитарные показатели, характери-зующие распределение тромбоцитов по размеру и тром-боцит крит соответственно. Повышенные значения данных по-казателей могут указывать на усиленную деструкцию и в то же время на образование новых молодых и функциональ-но более активных тромбоцитов, поскольку воспалитель-ные реакции острой фазы приводят к мегакариопоэзу [33].

Лимфоциты являются основой иммунного ответа че-ловека при вирусных инфекциях. Снижение количества лимфоцитов, наблюдаемое в нашем исследовании, можно объяснить тем, что вирус может напрямую инфицировать лимфоциты, поскольку эти клетки экспрессируют реце-пторы АПФ2 на своей поверхности. Кроме того, цитокино-вый шторм может вызвать апоптоз лимфоцитов из-за по-вышения уровня интерлейкинов [34].

В ответ на провоспалительные цитокины тромбоци-ты активируются и взаимодействуют с другими клетками крови. В частности, тромбоцитарный фактор 4 (PF4) высво-бождается из α -гранул тромбоцитов и предотвращает ин-гибирование агглютинином-А образования лимфоцитов. Ак-тивированные тромбоциты усиливают адгезию лимфоцитов к эндотелию, повышая их концентрацию в очаге воспаления и снижая их численность в циркуляции [35]. Эти процессы способствуют увеличению отношения абсолютного количе-ства тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR), являющегося неспецифическим маркером провос-палительного и протромботического состояния инфекци-онного процесса [35]. Мы обнаружили, что PLR было выше в группе лиц с ОКС и коронавирусной инфекцией. Как было отмечено выше, тромбоциты играют решающую роль в вос-палительной реакции, могут активироваться при поврежде-нии эндотелия в ответ на провоспалительные цитокины и инфекционные агенты, что и наблюдается у лиц с ОКС и COVID-19. PLR может быть использован в качестве пре-диктора наличия у пациента тяжелой ишемической болез-ни сердца, а также выраженного коронарного атеросклеро-за и может быть частью сердечно-сосудистого обследования перед выполнением КАГ [36, 37]. Преимущество данного по-казателя заключается в оценке комбинированного влияния агрегации тромбоцитов и воспалительного процесса и, воз-можно, PLR более ценен для определения прогноза различ-ных тромботических и воспалительных состояний, чем про-сто подсчет тромбоцитов и лимфоцитов [35].

Меньшая частота выполнения КАГ в группе пациентов с COVID-19, по сравнению с пациентами без коронави-русной инфекции, обусловлена наличием отказов паци-ентов от проведения инвазивной процедуры. При анали-зе результатов коронарографии в нашей работе различий между группами выявлено не было, за исключением

выявления большей степени стеноза ЛКА в диаметре в группе пациентов с коронавирусной инфекцией, что мо-жет являться находкой данной когорты пациентов.

В представленном исследовании пациенты с COVID-19 имели большую полиморбидность по шкале Charlson и бо-лее высокие тромбоцитарные показатели (MPV, PDW, PCT, PLR), что подтверждают данные других исследователей, показывающих связь и влияние полиморбидности на их значения. Повышенные значения MPV и PDW, увеличение концентрации С-реактивного белка, IL-6 и других маркеров системного воспаления наблюдаются при воспалительных процессах различной природы: ишемический инсульт [38], крапивница [39], фибрилляция предсердий [40], неблаго-приятные исходы после чрескожного коронарного вмеша-тельства [41], инфаркт миокарда [42], инфекции мочевыво-дящих путей [43], обострение хронической обструктивной болезни легких [44], артериальная гипертензия [45], рев-матоидный артрит [46], остеоартрит [47] и пневмония [48]. С этой точки зрения более высокий уровень тромбоцитар-ных параметров у пациентов с COVID-19 можно объяснить наблюдаемым синдромом системного воспалительного от-вета и наличием нескольких сопутствующих заболеваний. Необходимо учитывать, что взаимосвязь между полимор-бидностью и морфофункциональным состоянием тромбо-цитов обусловлена не только типом сопутствующих забо-леваний, но и их количеством.

В заключение хочется отметить, что, несмотря на более высокие показатели активности тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с COVID-19 в совокупности с боль-шей частотой встречаемости стабильной стенокардии в качестве сопутствующей патологии, отмеченная более высокая частота возникновения ОКС с подъемом сегмен-та ST у пациентов без коронавирусной инфекции может говорить об отсутствии влияния функции тромбоцитов на длительность острой полной окклюзии крупных коронар-ных артерий, способной вызвать трансмуральную ишемию миокарда у лиц с COVID-19.

ВЫВОДЫ

Повышенная реактивность тромбоцитов во время ин-фекции SARS-CoV-2 может способствовать возникновению имунотромбоза за счет непосредственно влияния вирус-ного агента на тромбоцитарное звено гемостаза и наличия сердечно-сосудистых заболеваний, такого как стенокардия. Более высокие значения MPV, PDW, PCT при равном уров-не тромбоцитов, меньшие значения лимфоцитов и больший уровень PLR на момент поступления в стационар могут сви-детельствовать о более выраженной активации тромбоцитов за счет воспаления и выраженной иммуносупрессии, наблю-даемой при вирусной инфекции. Большая полиморбидность у пациентов с коронавирусной инфекцией также способна оказывать влияние на морфофункциональный статус тромбо-цитов за счет синдрома системного воспалительного ответа и наличия нескольких сопутствующих заболеваний. 

Поступила / Received 18.12.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.01.2024
Принята в печать / Accepted 26.01.2024

Список литературы / References

- Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1330–1341. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007252>.
- van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):166–179. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0>.
- Hou Y, Carrim N, Wang Y, Gallant RC, Marshall A, Ni H. Platelets in hemostasis and thrombosis: novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis. *J Biomed Res*. 2015;29(6):437–444. <https://doi.org/10.7555/JBR.29.20150121>.
- Wang Y, Andrews M, Yang Y, Lang S, Jin JW, Cameron-Vendrig A et al. Platelets in thrombosis and hemostasis: old topic with new mechanisms. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targ*. 2012;12(2):126–132. <https://doi.org/10.2174/1871529X11202020126>.
- Youghbaré I, Lang S, Yang H, Chen P, Zhao X, Tai WS et al. Maternal anti-platelet $\beta 3$ integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage. *J Clin Invest*. 2015;125(4):1545–1556. <https://doi.org/10.1172/JCI77820>.
- Измюжорова НВ, Попов АА, Цветков АИ, Шамбагов МА, Антропова ИП, Кадников ЛИ, Испавский ВЕ. Острое поражение миокарда при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(5):98–104. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-98-104>.
- Izmuzherova NV, Popov AA, Tsvetkov AI, Shambatov MA, Antropova IP, Kadnikov LI, Ispavsky VE. Acute myocardial damage in new coronavirus infection (COVID-19). *Ural Medical Journal*. 2021;20(5):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-98-104>.
- Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):666–682. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1>.
- Булахова ЕЮ, Кореннова ОЮ, Козырева ВА, Курочкина СД. Антиагрегантная терапия больных с ишемической болезнью сердца. *Справочник поликлинического врача*. 2009;(9):26–29. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2009/spv2009_9/antiagregantnaya-terapiya-bolnykh-s-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa.
- Bulakhova EYu, Korennova OYu. Kozyreva VA, Kurochkina SD. Antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2009;(9):26–29. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2009/spv2009_9/antiagregantnaya-terapiya-bolnykh-s-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa.
- Zaid Y, Puhm F, Allaes I, Naya A, Oudghiri M, Khalki L et al. Platelets can associate with SARS-Cov-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19. *Circ Res*. 2020;127(11):1404–1418. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317703>.
- Mandel J, Casari M, Stepanyan M, Martyanov A, Deppermann C. Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3868. <https://doi.org/10.3390/ijms23073868>.
- Rolla R, Puricelli C, Bertoni A, Boggio E, Gigliotti CL, Chiochetti A et al. Platelets: "multiple choice" effectors in the immune response and their implication in COVID-19 thromboinflammatory process. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(5):895–906. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13516>.
- Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets*. 2021;32(3):314–324. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1817360>.
- Lin S, Mao W, Zou Q, Lu S, Zheng S. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(1):e23604. <https://doi.org/10.1002/jcla.23604>.
- Şan İ, Gemcioğlu E, Davutoğlu M, Çatalbaş R, Karabuğa B, Kaptan E et al. Which hematological markers have predictive value as early indicators of severe COVID-19 cases in the emergency department? *Türk J Med Sci*. 2021;51(6):2810–2821. <https://doi.org/10.3906/sag-2008-6>.
- Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, Swieczkowski D, Kurek K, Tomaszewska M et al. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(21):e6903. <https://doi.org/10.3390/jcm12216903>.
- Pinho R, Ribeiro R, Ferrão D, Medeiros R, Lima MJ, Almeida J, Freitas-Silva M. The platelet-to-lymphocyte ratio as an indirect outcome predictor in primary hypertension: a retrospective study. *Porto Biomed J*. 2023;8(4):e220. <https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000220>.
- Tamaki S, Nagai Y, Shutta R, Masuda D, Yamashita S, Seo M et al. Combination of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as a Novel Predictor of Cardiac Death in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Multicenter Study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(1):e026326. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026326>.
- Jankowska-Sanetra J, Sanetra K, Synak M, Milewski K, Gerber W, Buszman PP. The impact of the coronavirus pandemic on patients hospitalized due to acute coronary syndrome. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2023;19(2):86–98. <https://doi.org/10.5114/aic.2023.129206>.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292(1):82–97. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2006>.
- Бубнова МГ, Аронов ДМ. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020;30(5):688–699. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>.
- Bubnova MG, Aronov DM. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):688–699. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>.
- Yugar-Toledo JC, Yugar LBT, Sedenho-Prado LG, Schreiber R, Moreno H. Pathophysiological effects of SARS-CoV-2 infection on the cardiovascular system and its clinical manifestations—a mini review. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1162837. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1162837>.
- Rommel MGE, Milde C, Eberle R, Schulze H, Modlich U. Endothelial-platelet interactions in influenza-induced pneumonia: A potential therapeutic target. *Anat Histol Embryol*. 2020;49(5):606–619. <https://doi.org/10.1111/ah.12521>.
- Akininmade AO, Obitalata-Ugwu VO, Obijiofor NB, Victor F, Chive M, Marwizi FM et al. COVID-19 and Acute Coronary Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2022;14(9):e29747. <https://doi.org/10.7759/cureus.29747>.
- Bergamaschi G, Borrelli de Andreis F, Aronico N, Lenti MV, Barteselli C, Merli S et al. Anemia in patients with COVID-19: pathogenesis and clinical significance. *Clin Exp Med*. 2021;21(2):239–246. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00679-4>.
- Пономаренко ЕА, Игнатова АА, Федорова ДВ, Жарков ПА, Пантелеев МА. Функциональная активность тромбоцитов: физиология и методы лабораторной диагностики. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(3):112–119. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-112-119>.
- Ponomarenko EA, Ignatova AA, Fedorova DV, Zharkov PA, Panteleev MA. Platelet functional activity: physiology and laboratory diagnostic methods. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019;18(3):112–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-112-119>.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145–148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
- Jiang SQ, Huang QF, Xie WM, Lv C, Quan XQ. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *Br J Haematol*. 2020;190(1):e29–e33. <https://doi.org/10.1111/bjh.16817>.
- Shama, Mahmood A, Mehmood S, Zhang W. Pathological Effects of SARS-CoV-2 Associated with Hematological Abnormalities. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(9):7161–7182. <https://doi.org/10.3390/cimb45090453>.
- Handtke S, Thiele T. Large and small platelets—(When) do they differ? *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1256–1267. <https://doi.org/10.1111/jth.14788>.
- Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15–27. <https://doi.org/10.1159/000512007>.
- Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):148–156. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x>.
- Хаспекова СГ, Шустова ОН, Бодрова ВВ, Мазуров АВ. Ретикулярные тромбоциты – новый фактор риска атеротромбоза? *Атеротромбоз*. 2021;11(1):144–156. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-144-156>.
- Khaspekova SG, Shustova ON, Bodrova VV, Mazurov AV. Reticulated platelets – a new risk factor of atherothrombosis? *Atherothrombosis*. 2021;11(1):144–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-144-156>.
- Dobrijević D, Antić J, Rakić G, Andrijević L, Katanić J, Pastor K. Could platelet indices have diagnostic properties in children with COVID-19? *J Clin Lab Anal*. 2022;36(12):e24749. <https://doi.org/10.1002/jcla.24749>.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>.
- Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533–1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>.
- Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, Ozcan F, Ozeke O, Topaloglu S, Aras D. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2016;67(1):89–95. <https://doi.org/10.1177/0003319715583186>.
- Sari I, Sunbul M, Mammadov C, Durmus E, Bozbay M, Kivrak T, Gerin F. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiol Pol*. 2015;73(12):1310–1316. <https://doi.org/10.5603/KP.2015.0098>.
- Arikanoglu A, Yucel Y, Acar A, Cevik MU, Akil E, Varol S. The relationship of the mean platelet volume and C-reactive protein levels with mortality in ischemic stroke patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(13):1774–1777. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23852903>.
- Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Feldman V, Kidon M, Schlesinger M, Stoeher Z. Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels

- in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test. *Am J Med Sci.* 2010;339(6):504–508. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181db6ed5>.
40. Erdem K, Ayhan S, Ozturk S, Bugra O, Bozoglan O, Dursin H et al. Usefulness of the mean platelet volume for predicting new-onset atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass grafting. *Platelets.* 2014;25(1):23–26. <https://doi.org/10.3109/09537104.2013.767443>.
 41. Moon AR, Choi DH, Jahng SY, Kim BB, Seo HJ, Kim SH et al. High-sensitivity C-reactive protein and mean platelet volume as predictive values after percutaneous coronary intervention for long-term clinical outcomes: a comparable and additive study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(1):70–76. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000398>.
 42. Kim D, Choi DH, Kim BB, Choi SW, Park KH, Song H. Prediction of Infarct Transmurality From C-Reactive Protein Level and Mean Platelet Volume in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: comparison of the Predictive Values of Cardiac Enzymes. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):930–940. <https://doi.org/10.1002/jcla.21959>.
 43. Lee IR, Shin JJ, Park SJ, Oh JY, Kim JH. Mean platelet volume in young children with urinary tract infection. *Sci Rep.* 2015;5:18072. <https://doi.org/10.1038/srep18072>.
 44. Agapakis DI, Massa EV, Hantzi I, Maraslis S, Alexiou E, Imprialos KP et al. The Role of Mean Platelet Volume in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Respir Care.* 2016;61(1):44–49. <https://doi.org/10.4187/respcare.04132>.
 45. Wasilewska A, Tenderenda E, Taranta-Janusz K, Zoch-Zwierz W. High-sensitivity C-reactive protein and mean platelet volume in paediatric hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(8):1519–1527. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1513-2>.
 46. Yazici S, Yazici M, Erer B, Calik Y, Ozhan H, Ataoglu S. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets.* 2010;21(2):122–125. <https://doi.org/10.3109/09537100903474373>.
 47. Tasoglu O, Sahin A, Karatas G, Koyuncu E, Tasoglu I, Tecimel O, Ozgirgin N. Blood mean platelet volume and platelet lymphocyte ratio as new predictors of hip osteoarthritis severity. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(6):e6073. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006073>.
 48. Lee JH, Yoon SY, Kim HS, Lim CS. Characteristics of the mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio, and C-reactive protein compared to the procalcitonin level in pneumonia patients. *Platelets.* 2015;26(3):278–280. <https://doi.org/10.3109/09537104.2013.875138>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.И. Кадников, Н.В. Изможерова

Концепция и дизайн исследования – Л.И. Кадников, Н.В. Изможерова, А.А. Попов

Написание текста – Л.И. Кадников, Н.В. Изможерова, А.А. Попов, И.П. Антропова

Сбор и обработка материала – Л.И. Кадников

Обзор литературы – Л.И. Кадников, Н.В. Изможерова, А.А. Попов, И.П. Антропова

Анализ материала – Л.И. Кадников, Н.В. Изможерова, А.А. Попов, И.П. Антропова

Статистическая обработка – Л.И. Кадников

Редактирование – Н.В. Изможерова, А.А. Попов, И.П. Антропова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Изможерова, А.А. Попов, И.П. Антропова

Contribution of authors:

Concept of the article – Leonid I. Kadnikov, Nadezhda V. Izmozherova

Study concept and design – Leonid I. Kadnikov, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov

Text development – Leonid I. Kadnikov, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova

Collection and processing of material – Leonid I. Kadnikov

Literature review – Leonid I. Kadnikov, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova

Material analysis – Leonid I. Kadnikov, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova

Statistical processing – Leonid I. Kadnikov

Editing – Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova

Approval of the final version of the article – Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina P. Antropova

Информация об авторах:

Кадников Леонид Игоревич, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; kadn-leonid@mail.ru

Изможерова Надежда Владимировна, д.м.н., доцент, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения Свердловской области, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; nadezhda_izm@mail.ru

Попов Артем Анатольевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; art_popov@mail.ru

Антропова Ирина Петровна, д.б.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет; 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; aip.hemolab@mail.ru

Information about the authors:

Leonid I. Kadnikov, Postgraduate Student, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University; 3, Repina St., Yekaterinburg, 620028, Russia; kadn-leonid@mail.ru

Nadezhda V. Izmozherova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Freelance Specialist – Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University; 3, Repina St., Yekaterinburg, 620028, Russia; nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Hospital Therapy and Urgent Medical Care Service, Ural State Medical University; 3, Repina St., Yekaterinburg, 620028, Russia; art_popov@mail.ru

Irina P. Antropova, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University; 3, Repina St., Yekaterinburg, 620109, Russia; aip.hemolab@mail.ru

Диагностическая и прогностическая ценность кардиоспецифического белка интегратора у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда

Р.Р. Хайруллин[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6242-6125>, komradruslan1991@gmail.com

В.И. Рузов, <https://orcid.org/0000-0001-7510-3504>, viruzov@yandex.ru

М.В. Фролова, <https://orcid.org/0000-0003-3664-3596>, orangetopinambur@rambler.ru

Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42

Резюме

Введение. Оценка нового биомаркера cBIN-1(CS) имеет преимущества, его концентрация не зависит от волюмического статуса, массы тела, ХБП, в отличие от натрийуретических пептидов, что представляется ценным в диагностике сердечной недостаточности (СН).

Цель. Изучить диагностическое и прогностическое значение сывороточного cBIN-1(CS) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Материалы и методы. В ходе исследования проанализированы клинико-лабораторные и инструментальные данные 100 пациентов на 7-е сут. после инфаркта миокарда. Подгруппа I включила пациентов, имевших СН в анамнезе, подгруппа II – с факторами риска развития СН. Исследования включали эхокардиографию, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), определение cBIN-1(CS). В течение 18 мес. у участников регистрировались клинические исходы: комбинированная конечная точка, включающая смерть по кардиальной причине, случаи ОДСН, ухудшение результатов ТШХ, усиление фармакотерапии.

Результаты. У больных с СН в анамнезе уровень cBIN-1(CS) в крови составлял 0,871 нг/мл, в группе с факторами риска СН – 0,690 нг/мл. Результаты ТШХ на 7-е сут. связаны с увеличением содержания cBIN-1(CS) и уменьшением результата на 80,45 м в группе ИМнСТ и на 177,36 м в группе ИМбпСТ ($p = 0,002$). ROC-анализ вероятности наступления летального исхода по уровню cBIN-1(CS) показал площадь под ROC-кривой в подгруппе I с установленным диагнозом СН $0,743 \pm 0,098$ ($p = 0,023$), в подгруппе II – $0,746 \pm 0,146$ ($p = 0,103$). ROC-анализ вероятности наступления комбинированной конечной точки для каждой из подгрупп пациентов показал AUC $0,859 \pm 0,058$ и $0,751 \pm 0,063$ ($p < 0,001$) соответственно. Значение cBIN-1(CS) $\geq 0,826$ нг/мл (чувствительность 80,0%, специфичность 70,6%) можно рассматривать как маркер неблагоприятного исхода после перенесенного инфаркта миокарда. Согласно кривой Каплана – Мейера по выживаемости пациентов после ИМ, пороговое значение cBIN-1(CS) составляет 0,826 нг/мл ($p < 0,0001$), что было определено как наиболее оптимальное для разделения пациентов по высокому и низкому риску неблагоприятного исхода.

Заключение. Биомаркер cBIN-1(CS) обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может использоваться в качестве маркера оценки резерва миокарда после перенесенного инфаркта миокарда для прогнозирования неблагоприятных событий.

Ключевые слова: cBIN-1(CS), постинфарктное ремоделирование, биомаркеры сердечной недостаточности, прогнозирование, острая декомпенсация сердечной недостаточности

Для цитирования: Хайруллин РР, Рузов ВИ, Фролова МВ. Диагностическая и прогностическая ценность кардиоспецифического белка интегратора у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. *Медицинский совет.* 2024;18(6):275–282. <https://doi.org/10.21518/ms2024-166>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic and prognostic value of cardiospecific integrator protein in patients after myocardial infarction

Ruslan R. Heirullin[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6242-6125>, komradruslan1991@gmail.com

Victor I. Ruzov, <https://orcid.org/0000-0001-7510-3504>, viruzov@yandex.ru

Marina V. Frolova, <https://orcid.org/0000-0003-3664-3596>, orangetopinambur@rambler.ru

Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

Abstract

Introduction. Evaluation of the new biomarker cBIN-1(CS) has advantages; its concentration does not depend on volume status, body weight, CKD, in contrast to natriuretic peptides, which seems valuable in the diagnosis of HF.

Aim. To study the diagnostic and prognostic value of serum cBIN-1(CS) in patients who have suffered myocardial infarction.

Materials and methods. The study analyzed clinical, laboratory and instrumental data of 100 patients on the 7th day after myocardial infarction. Subgroup I included patients with a history of HF, subgroup II included patients with risk factors for developing HF. Studies included echocardiography, TSH, cBIN-1(CS) determination. Over the course of 18 months, clinical outcomes were recorded for participants: a composite endpoint of death due to cardiac causes, incident ADHF, worsening TSH results, and intensification of pharmacotherapy.

Results. In patients with a history of HF, the level of cBIN-1(CS) in the blood was 0.871 ng/ml, in the group with risk factors for HF – 0.690 ng/ml. The results of TSH on day 7 are associated with an increase in cBIN-1(CS) content and a decrease in the result by 80.45 m in the STEMI group and by 177.36 m in the NSTEMI group ($p = 0.002$). ROC-analysis of the probability of a fatal outcome based on the cBIN-1(CS) level showed the area under the ROC curve in subgroup I with an established diagnosis of HF of 0.743 ± 0.098 ($p = 0.023$), in subgroup II – 0.746 ± 0.146 ($p = 0.103$). ROC-analysis of the probability of achieving the composite endpoint for each of the patient subgroups showed AUC of 0.859 ± 0.058 and 0.751 ± 0.063 ($p < 0.001$), respectively. The cBIN-1(CS) value ≥ 0.826 ng/ml (sensitivity 80.0%, specificity 70.6%) can be considered as a marker of unfavorable outcome after myocardial infarction. According to the Kaplan-Meier survival curve for patients after MI, the cut-off value for cBIN-1(CS) is 0.826 ng/ml ($p < 0.0001$), which was determined to be the most optimal for separating patients into high and low risk of an adverse outcome.

Conclusion. The cBIN-1(CS) biomarker has high sensitivity and specificity and can be used as a marker for assessing myocardial reserve after myocardial infarction to predict adverse events.

Keywords: cBIN-1(CS), post-infarction remodeling, biomarkers of heart failure, prognosis

For citation: Heirullin RR, Ruzov VI, Frolova MV. Diagnostic and prognostic value of cardiospecific integrator protein in patients after myocardial infarction. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):275–282. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-166>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы для диагностики и прогнозирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) активно используются возможности применения кардиальных биомаркеров [1]. Важную диагностическую и прогностическую информативность при СН имеют натрийуретические пептиды. Так, натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-концевой proBNP (NT-proBNP) являются золотым стандартом среди биомаркеров в определении диагноза и прогноза СН [1, 2].

Однако на уровень натрийуретических пептидов может оказывать влияние функция почек и индекс массы тела [3, 4]. Недавно появились новые биомаркеры функционального состояния сердечной мышцы – сердечный мостиковый интегратор 1 (cBIN1), являющийся микродоменом Т-каналцев кардиомиоцитов [5]. Белок cBIN1 имеет решающее значение для нормальной биологии кардиомиоцитов и физиологии сердца, а также участвует в ремоделировании пораженных кардиомиоцитов и патофизиологии СН [6–8]. Так, показано, что при развитии ХСН снижается экспрессия cBIN1 и количественное определение cBIN1 в крови может точно измерить гомеостатический уровень Т-каналца cBIN1 в сердце у пациентов с нормальным или больным сердцем как показатель «жидкостной биопсии» сердечной ткани [9]. Был разработан новый показатель cBIN1 в анализе крови – CS как безразмерный обратный показатель, производный от концентрации cBIN1 в плазме, обладающий диагностической и прогностической силой для определения клинических исходов у пациентов с СН. Показатель cBIN1(CS) измеряет клеточное ремоделирование миокарда [8, 10, 11]. В отличие от жидкостной биопсии Т-каналцев cBIN1-микродоменов кардиомиоцитов, CS точно определяет биохимическое состояние кардиомиоцитов, тем самым помогает установить функциональный резерв и потенциал восстановления поврежденного миокарда [12]. CS является обратным показателем cBIN-1 в плазме – низкий уровень белка при СН соответствует повышению CS [10].

В связи с этим, предлагаемый нами сывороточный биомаркер cBIN-1(CS) имеет преимущества в виде

отсутствия связи с волюмическим статусом, массой тела и почечной дисфункцией, что, по нашему мнению, является более адекватным и информативным для диагностики сердечной недостаточности [13].

Ранее в исследованиях на животных моделях гипертрофии левого желудочка при тахогенной дилатации левого желудочка было показано, что потеря cBIN-1(CS) приводит к клеточному ремоделированию миокарда, вследствие патологического ремоделирования Т-каналцев [6, 14–16]. Первое доказательство того, что cBIN-1 является важной частью функционирования Т-каналцев и работы сердца, было обнаружено у мышей с отключенным геном BIN-1 – мыши погибали от пренатальной кардиомиопатии [15]. Последующие исследования показали, что отключение гена BIN-1 у взрослых мышей приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии [17]. В исследованиях с использованием образцов биопсии пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности было показано, что уровень cBIN-1(CS) резко снижен в миокарде [18–20].

В исследованиях по изучению cBIN-1(CS) на моделях инфаркта миокарда было показано, в дистальных отделах перинфарктной зоны наблюдается патологическое ремоделирование и дилатация Т-каналцев, обусловленное потерей белка cBIN-1(CS), что приводит к клеточному ремоделированию миокарда [13]. Кроме того, нарушенные микродомены Т-каналцев вовлечены в прогрессирование СН, и фактически ремоделирование Т-каналцев может стать переломным моментом от гипертрофии до декомпенсации органа [7].

Целью исследования было изучение диагностического и прогностического значения сывороточного уровня cBIN-1(CS) у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование являлось проспективным, неинтервенционным и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и с разрешения локального комитета этики по исследованиям №175092 (Решение № 17776/8). Набор пациентов для проведения

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов, участвующих в исследовании

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients who participate in the study

Показатели	Категории	Подгруппа с установленным диагнозом СН в анамнезе		Подгруппа с факторами риска развития СН	
		Абс.	%	Абс.	%
Возраст	Ме, лет	57 (53–70)	-	59 (57–61)	-
Возрастные группы	18–44 года	-		4	6,7
	45–59 лет	6	15,0	26	43,3
	60–74 года	34	85,0	30	50,0
Пол	женский	15	37,5	13	21,7
	мужской	25	62,5	47	78,3
ИМ	ИМбпСТ	26	65,0	28	46,7
	ИМпСТ	14	35,0	32	53,3
ФП	есть в анамнезе	14	35,0	4	6,7
СД	есть в анамнезе	15	37,5	18	30,0
ФК NYHA	I			12	20,0
	II	4	10,0	26	43,3
	III	34	85,0	21	35,0
	IV	2	5,0	1	1,7

Примечание. ФК – функциональный класс СН; ИМ – инфаркт миокарда; ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет 2-го типа.

● **Таблица 2.** Лабораторно-инструментальные данные пациентов, участвующих в исследовании

● **Table 2.** Laboratory and instrumental findings of patients who participate in the study

Показатели	Подгруппа с установленным диагнозом СН в анамнезе		Подгруппа с факторами риска развития СН	
	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ –Q ₃	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ –Q ₃
Фракция выброса, Ме (%)	53	48–56	56 ± 8	54–58
Тропинин, Ме (нг/мл)	4	0–15	2	0–11
СРБ, Ме (мг/мл)	8	5–17	8	5–15
КДО, Ме (мл)	144	116–162	130 ± 30	122–137
КСО, Ме (мл)	63	48–83	52 ± 14	49–56
КДР, Ме (мм)	54	49–57	50	47–54
КСР, Ме (мм)	39	34–45	36	33–39
СКД-EPI, М ± SD (мл/мин/1,73м ²)	67 ± 25	59–74	73 ± 14	69–77
ИМТ, Ме (кг/м ²)	28	26–31	29	27–32

Примечания. КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ИМТ – индекс массы тела.

исследования осуществлялся в период с 2019 по 2021 г. Критериями включения в исследование были: 1) пациенты с инфарктом миокарда (ИМпСТ или ИМбпСТ), госпитализированные в отделение кардиологии; 2) подписание добровольного согласия на участие в исследовании.

В исследование не были включены пациенты, имевшие в анамнезе анемию, заболевания щитовидной железы, клапанные пороки сердца. Пациенты, включенные в исследование, получали базисную терапию согласно современным клиническим рекомендациям [21].

На момент поступления в стационар 40% пациентов в анамнезе имели установленный диагноз СН. Диагноз СН у пациентов был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ от 2020 г. [1].

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*. Средний возраст пациентов, участвующих в исследовании, составил 62 ± 8 лет. Среди пациентов преобладали мужчины (72% от общего числа участвующих). У 98% пациентов имелась сопутствующая артериальная гипертензия. Перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда был выявлен у 6 пациентов.

В рамках исследования все участники в день госпитализации проходили общеклиническое обследование, инструментальные методы (ЭКГ, ЭхоКГ) и лабораторные анализы, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (тропонин, СРБ) и измерение уровня биомаркера cBIN1(CS). ЭхоКГ проводилась всем пациентам по стандартному протоколу. На 7-й день госпитализации пациентам провели тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). Лабораторно-инструментальные данные пациентов, включенных в исследование, представлены в *табл. 2*.

Определение содержания cBIN-1(CS) в сыворотке крови в условиях *in vitro* проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) с применением коммерческих наборов фирмы Cloud Clone Corp. (набор реагентов ELISA Kit for Bridging Integrator 1 (BIN1), каталог SEJ555Hu). Минимально определяемая концентрация биомаркера 0,061нг/мл.

В течение 18 мес. у участников исследования регистрировались сердечно-сосудистые события (ССС). У пациентов, которые не были доступны для осмотра, был произведен осмотр амбулаторных карт; также были просмотрены свидетельства о смерти. В качестве исхода использовалась комбинированная конечная точка, которая включала смерть по кардиальной причине, экстренные госпитализации в связи с декомпенсацией СН, усиление проводимой терапии, прогрессирование СН по результатам ТШХ.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы STATISTICA 10.0. Для оценки распределения количественных признаков был использован критерий Шапиро – Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы с квартилями [Q₂₅; Q₇₅]. Достоверность различий в группах оценивали при помощи непараметрического теста Манна – Уитни. Для оценки корреляции между переменными использовали непараметрический тест Спирмена. Для определения чувствительности и специфичности уровней биомаркеров в стратификации риска развития

неблагоприятных CCC использовали ROC-анализ. Критический уровень p -value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения диагностической значимости и целесообразности использования маркера cBIN-1(CS) была проведена его оценка у 10 пациентов с ИБС без признаков СН. Средний возраст пациентов из группы контроля составил 60 ± 3 года. Медиана показателя cBIN-1(CS) в группе контроля составила 0,28 нг/мл.

Средняя концентрация cBIN-1(CS) у изучаемых пациентов в группах ИМ составила $Me = 0,754$ нг/мл (0,616–0,916) для обеих групп инфаркта миокарда.

Оценка функционального состояния постинфарктного миокарда по данным ЭХО-КГ не выявила достоверных различий по линейно-объемным параметрам (КДО, КСО, КДР, КСР). Пациенты в группах ИМнСТ и ИМбнСТ различались только по состоянию систолической функции, сохранность которой была выше у пациентов с ИМнСТ на 5% ($p < 0,003$). Результаты корреляционного анализа между cBIN-1(CS) и линейно-объемными параметрами сердца не выявили статистически значимой связи. Обращает внимание наличие умеренной обратной связи ($r = -0,324$, $p = 0,001$) между уровнем cBIN-1(CS) и фракцией выброса.

На 7-й день инфаркта миокарда пациентами выполнен ТШХ с целью оценки их толерантности к физической нагрузке. Полученные данные оказались статистически незначительными: в группе пациентов с ИМбнСТ медиана составила 308,00 м (243,50; 350,00), в группе с ИМнСТ – 317,00 м (250,00; 357,00; $p = 0,394$). Функциональное состояние миокарда по результатам ТШХ соответствовало: I ФК – у 6 пациентов (6%), II ФК – у 26 пациентов (26%), III ФК – у 65 пациентов (65%), IV ФК имели 3 пациента (3%). При анализе взаимосвязи между результатами ТШХ и уровнем cBIN-1(CS) было отмечено наличие умеренной отрицательной корреляции в обоих типах инфаркта миокарда ($r = -0,415$, $p < 0,001$).

Для определения возможной ассоциации уровня cBIN-1(CS) с наступлением неблагоприятных CCC, обследованные пациенты были распределены на 2 подгруппы. В табл. 3 приведено среднее значение cBIN-1(CS) для исследуемых подгрупп пациентов. В I подгруппу ($n = 40$) вошли пациенты с установленным диагнозом СН, во II подгруппу ($n = 60$) – пациенты с факторами риска развития СН. Благоприятное течение ХСН определялось, если состояние пациента отвечало следующим критериям: отсутствие прогрессирования симптомов ХСН, неотложная госпитализация, снижение ФВ, сохранение ФК NYHA или улучшение его, отсутствие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Обращает внимание, что в I подгруппе средний уровень cBIN-1(CS) был достоверно выше, чем во II подгруппе (0,871 против 0,690 нг/мл, $p < 0,001$).

Частота наступления неблагоприятных CCC в течение 18-месячного проспективного наблюдения представлена в табл. 4. За период наблюдения зафиксировано

15 случаев летального исхода: 10 пациентов из I подгруппы с установленным диагнозом СН и 5 из II подгруппы с факторами риска развития СН.

При анализе неблагоприятных CCC по всей когорте пациентов ИМ обращает на себя внимание наиболее выраженное повышение концентрации биомаркера cBIN-1(CS) при наличии госпитализации с ОДСН (1,050 нг/мл) и при необходимости усиления проводимой терапии, ввиду прогрессирования СН (0,799 нг/мл).

Для оценки прогностической значимости биомаркера cBIN-1(CS) на развитие неблагоприятных CCC был проведен ROC-анализ.

На рис. 1 показаны результаты ROC-анализа cBIN-1(CS) для оценки развития летального исхода у исследуемых пациентов.

Результат проведенного ROC-анализа демонстрирует, что пороговое значение уровня cBIN-1(CS) на уровне 0,826 нг/мл и выше (AUC 0,88, $p < 0,0001$) обладает важным прогностическим свойством в прогнозировании летального исхода у пациентов с инфарктом миокарда. Высокие значения чувствительности и специфичности указывают на эффективность данного маркера в различии между пациентами, подверженными риску летального исхода.

При оценке зависимости вероятности прогнозирования летального исхода в I подгруппе пациентов с установленным диагнозом СН, площадь под ROC-кривой составила $0,743 \pm 0,098$ (95% ДИ: 0,551–0,936). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,023$). Во II подгруппе пациентов площадь под ROC-кривой составила

● **Таблица 3.** Показатели маркера cBIN-1(CS) у пациентов в зависимости от наличия сердечной недостаточности

● **Table 3.** cBIN-1(CS) scores in patients according to presence/absence of heart failure

Показатели	Подгруппа с установленным диагнозом СН в анамнезе		Подгруппа с факторами риска развития СН	
	M $\pm$ SD	95% ДИ	M $\pm$ SD	95% ДИ
cBIN-1(CS), (нг/мл)	0,871 $\pm$ 0,211	0,803–0,938	0,690	0,431–0,782

● **Таблица 4.** Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение проспективного наблюдения

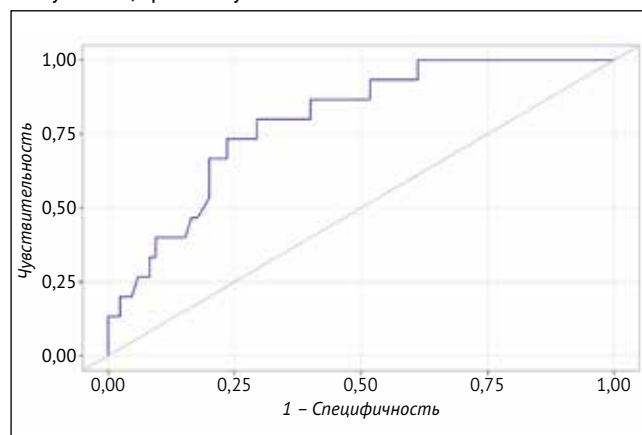
● **Table 4.** Incidence of adverse cardiovascular events during prospective follow-up

Показатель	Количество пациентов (%)	cBIN-1(CS) (нг/мл) Me, Q ₁ – Q ₃
Нестабильная стенокардия	3 (3%)	0,868 (0,856–0,880)
ОДСН	5 (5%)	1,050 (0,852–1,050)
Острый инфаркт миокарда	2 (2%)	0,898 (0,757–1,039)
Реваскуляризация	3 (%)	0,598 (0,449–0,681)
Фибрилляция предсердий	4 (4%)	0,698 (0,749–0,881)
Прогрессирование СН (по результатам ТШХ)	19 (19%)	0,799 (0,717–0,942)
Смертельный исход	15 (15%)	0,930 (0,845–1,058)

Примечания. ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности.

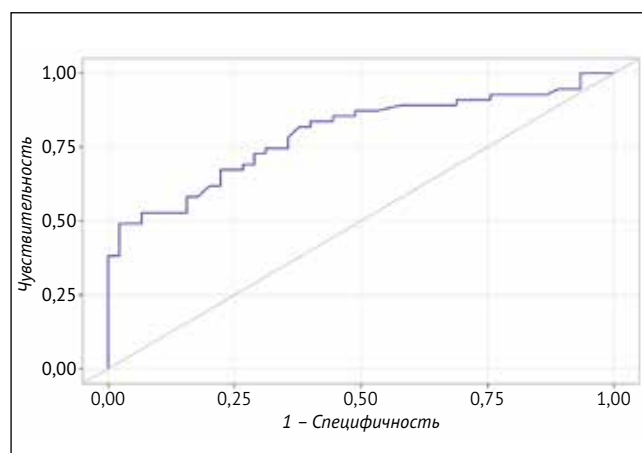
● **Рисунок 1.** ROC-анализ оценки cBIN-1(CS) в качестве маркера летального исхода у исследуемых пациентов. Порог 0,826, чувствительность 73,3%, специфичность 70,6%

● **Figure 1.** ROC analysis of the assessment of cBIN-1(CS) as a death marker in the study patients. Threshold 0.826, sensitivity 73.3%, specificity 70.6%



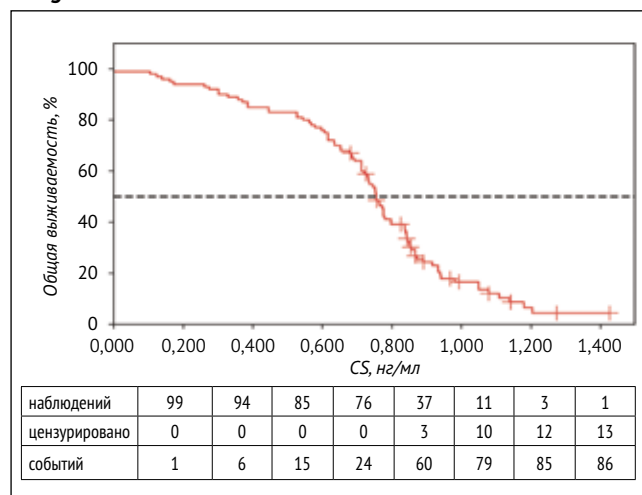
● **Рисунок 2.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «комбинированная конечная точка» от показателя cBIN-1(CS)

● **Figure 2.** ROC curve for cBIN-1(CS) scores to predict the “combined endpoint” outcome



● **Рисунок 3.** Кривая общей выживаемости

● **Figure 3.** Overall survival curve



0,746 ± 0,146 (95% ДИ: 0,460–1,000). Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,103$).

Следующим этапом было проведение ROC-анализа для стратификации риска при достижении комбинированной конечной точки для каждой из подгрупп пациентов (рис. 2).

У пациентов I подгруппы площадь под ROC-кривой составила 0,859 ± 0,058 (95% ДИ: 0,745–0,973). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 72,0 и 93,3% соответственно.

Анализ II подгруппы пациентов показал, что площадь под ROC-кривой составила 0,751 ± 0,063 (95% ДИ: 0,627–0,875). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 66,7 и 80,0% соответственно.

Согласно анализу кривой Каплана – Мейера, к моменту завершения наблюдательного периода, медианное значение выживаемости соответствовало уровню cBIN-1(CS) 0,755 нг/мл, это указывает на то, что половина пациентов с таким уровнем биомаркера выживает дольше, а половина, к сожалению, – меньше этого времени (рис. 3). При детальном учете статистических колебаний 95% доверительный интервал для данного показателя выживаемости находился в диапазоне от 0,713 до 0,799 нг/мл.

Дополнительную значимость анализ имеет по процентиям. Так, на уровне 75-го процентия время выживания было связано с показателем биомаркера cBIN-1(CS), равном 0,607 нг/мл (95% ДИ: 0,446–0,684 нг/мл) от начального значения. Пациенты с уровнем биомаркера 0,607 нг/мл живут дольше, чем большинство пациентов. Соответственно, пациенты, значение биомаркера которых составило 0,892 нг/мл (95% ДИ: 0,843–1,050 нг/мл) на уровне 25-го процентия, имели меньший срок выживания. Стоит заметить, что построенная кривая выживаемости и обнаруженные связи с показателями биомаркера вносят значимый вклад в понимание течения и прогнозирования исходов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Своевременная диагностика и прогнозирование осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и поиск кардиальных биомаркеров, определяющих выбор оптимальной стратегии лечения, становятся весьма актуальными.

В настоящее время в рутинной клинической практике широко используются натрийуретические пептиды, зарекомендовавшие себя как маркеры миокардиального стресса, дисфункции миокарда и СН [22]. В то же время известным фактом является изменение физиологических границ уровня NT-рго BNP, зависящих от суточного дисбаланса гормонов, пола, возраста, индекса массы тела и функции почек [23]. В отличие от этого уровень cBIN-1(CS) не зависит от указанных факторов [10]. Исследования GUIDE-IT NT-рго BNP показали диагностическую ценность данного биомаркера при СН, однако его прогностическое значение на клинические исходы

неопределенно, что очевидно связано с механизмом выделения натрийуретических пептидов [24, 25]. Подгрупповой анализ I-PRESERVE рандомизированного контролируемого исследования ирбесартана у пациентов с СНсФВ показал связь со снижением риска неблагоприятных событий на 43% у пациентов с низкими значениями BNP (медиана 339 пг/мл), но не при высоких значениях BNP, предполагая возможное существование субклинического патологического состояния, не обнаруживаемого с помощью обычных биомаркеров [26].

Найденный нами уровень сBIN-1(CS) оказался достаточно точным для идентификации пациентов с подтвержденным СН. Для этой группы пациентов этот уровень составил более 0,743 нг/мл. В отличие от этого, у пациентов с факторами риска развития СН уровень сBIN-1(CS) был 0,690 нг/мл. Подобные результаты сигнализируют о потенциальной значимости сBIN-1(CS) в качестве индикатора для обеих групп пациентов: тех, у кого уже установлен диагноз СН, и у лиц с факторами риска, предрасполагающими к развитию сердечной недостаточности.

Более высокий уровень сBIN-1(CS) свидетельствует о нарушении переноса кальция на уровне кардиомиоцитов, что может предшествовать ремоделированию кардиомиоцитов, ригидности желудочков, повышению давления наполнения и повышению уровня натрийуретического пептида (BNP) [27]. Исследования показали, что сBIN-1(CS) повышается у пациентов с СНсФВ с нормальным уровнем BNP, но не у пациентов без СН из здоровой и контрольных когорт [10]. Ранее в проведенном нами исследовании было показано, что концентрация в плазме сBIN-1(CS) связана с функциональным классом СН и коррелирует с биомаркером [28]. Хотя в литературе нет строгого нормального дихотомического порогового значения, мы исследовали связь между уровнями сBIN-1(CS) и наиболее часто используемым диагностическим инструментом в клинической практике, определением ФК NYHA и прогностическим значением содержания исследуемого белка в плазме крови [29, 30].

Высокая концентрация сBIN-1(CS) также была связана со значительно более частой госпитализацией по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, при наблюдении в течение 1 года [10]. В исследованиях, проведенных А.Р. Nikolova и Т.С. Hitzeman, была продемонстрирована эффективность сBIN-1(CS) в диагностике и прогнозировании неблагоприятных событий у пациентов в двух когортах СН (СНнФВ и СНсФВ) [10, 11]. Пациенты в течение 18 мес. наблюдались у кардиологов на предмет клинических исходов, смерти, ССС и случаев госпитализации. Полученные в ходе исследования результаты ROC-анализа указывают, что уровень маркера сBIN-1(CS) имеет значимость в прогнозировании летального исхода у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. Пороговое значение сBIN-1(CS) 0,826 нг/мл (AUC 0,88 и $p < 0,0001$) и выше было определено как наиболее оптимальное для разделения пациентов на группы высокого и низкого риска. Полученная модель имеет высокую специфичность и чувствительность в предсказании риска, что делает ее полезной в клинической практике.

В двух подгруппах пациентов с СН тоже наблюдалось прогностическое значение сBIN-1(CS), хотя статистическая значимость была подтверждена только в одной из них ($p = 0,023$ в первой подгруппе). Во второй подгруппе AUC было сопоставимым (0,746), но модель не достигла статистической значимости ($p = 0,103$). Это может быть обусловлено меньшим размером выборки или большой вариацией в данных, и возможно потребуются больше исследований, чтобы уточнить эти результаты.

В целом обнаружение ассоциации сBIN-1(CS) с прогнозированием летального исхода у пациентов с инфарктом миокарда и СН подчеркивает потенциал этого маркера как инструмента для такого прогнозирования. Однако дополнительные исследования нужны для окончательной оценки его клинической применимости.

Что же касается прогностической значимости при стратификации риска у пациентов в случае достижения комбинированной конечной точки в I подгруппе пациентов, показатель площади под ROC-кривой составил 0,859, что говорит о высокой точности модели: в 85,9% случаев она корректно определяет пациентов с высоким и низким риском. В подгруппе II пациентов значение AUC равно 0,751, что также является приемлемым уровнем диагностической точности. Хотя модель может правильно классифицировать случаи менее точно, по сравнению с первой подгруппой, соотношение чувствительности и специфичности (66,7 и 80,0% соответственно) все же указывает на то, что модель является полезным инструментом для стратификации риска в этой подгруппе пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ сывороточного содержания сBIN-1(CS) продемонстрировал свои возможности в оценке функционального состояния пациентов в остром периоде ИМ как в группе с установленным диагнозом СН, так и в группе с факторами риска развития СН. Исследованный биомаркер обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может использоваться в качестве лабораторного маркера сохранности резерва миокарда после перенесенного инфаркта и для прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Ранее выявление доклинической стадии сердечной недостаточности, о чем свидетельствует определяемая концентрация сBIN-1 (CS) в группе с факторами риска развития СН и с известным анамнезом СН, следует дополнительно исследовать с целью стратификации риска у пациентов с факторами риска для обнаружения СН и прогнозирования исходов.

Необходимы дальнейшие клинические исследования с включением большей когорты пациентов, с различным фенотипом СН, для оценки эффективности прогностической и диагностической мощности данного биомаркера.



Поступила / Received 11.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 31.10.2023
Принята в печать / Accepted 15.01.2024

Список литературы / References

- Mareev VO, Fomin IB, Ageev FT, Begrambekova YUL, Vasyuk YA, Garganeeva AA et al. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
- Ibrahim N, Januzzi JL. The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(9):1017–1030. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1071664>.
- Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC et al. Association of Natriuretic Peptides With Cardiovascular Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Secondary Analysis of the TOPCAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3(10):1000–1005. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2568>.
- Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) sub-study. *Am Heart J*. 2005;149(4):744–750. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.010>.
- Caldwell JL, Smith CER, Taylor RF, Kitmitto A, Eisner DA, Dibb KM et al. Dependence of cardiac transverse tubules on the BAR domain protein amphiphysin II (BIN-1). *Circ Res*. 2014;115(12):986–996. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303448>.
- Setterberg IE, Le C, Frisk M, Perdreau-Dahl H, Li J, Louch WE. Corrigendum: The Physiology and Pathophysiology of T-Tubules in the Heart. *Front Physiol*. 2021;12:790227. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2021.790227>.
- Zhou K, Hong T. Cardiac BIN1 (cBIN1) is a regulator of cardiac contractile function and an emerging biomarker of heart muscle health. *Sci China Life Sci*. 2017;60(3):257–263. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-0249-x>.
- Hong TT, Smyth JW, Gao D, Chu KY, Vogan JM, Fong TS et al. BIN1 localizes the L-type calcium channel to cardiac T-tubules. *PLoS Biol*. 2010;8(2):e1000312. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000312>.
- Li J, Richmond B, Hong T. Cardiac T-Tubule cBIN1-Microdomain, a Diagnostic Marker and Therapeutic Target of Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2299. <https://doi.org/10.3390/ijms22052299>.
- Nikolova AP, Hitzeman TC, Baum R, Caldaruse AM, Agvanyan S, Xie Y et al. Association of a Novel Diagnostic Biomarker, the Plasma Cardiac Bridging Integrator 1 Score, With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Cardiovascular Hospitalization. *JAMA Cardiol*. 2018;3(12):1206–1210. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3539>.
- Hitzeman TC, Xie Y, Zadikany RH, Nikolova AP, Baum R, Caldaruse AM et al. cBIN1 Score (CS) Identifies Ambulatory HFREF Patients and Predicts Cardiovascular Events. *Front Physiol*. 2020;11:503. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00503>.
- Li J, Richmond B, Hong T. Cardiac T-Tubule cBIN1-Microdomain, a Diagnostic Marker and Therapeutic Target of Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2299. <https://doi.org/10.3390/ijms22052299>.
- Pinali C, Malik N, Davenport JB, Allan LJ, Murfitt L, Iqbal MM et al. Post-Myocardial Infarction T-tubules Form Enlarged Branched Structures With Dysregulation of Junctionalhilin-2 and Bridging Integrator 1 (BIN-1). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e004834. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004834>.
- Fu Y, Shaw SA, Naami R, Vuong CL, Basheer WA, Guo X, Hong T. Isoproterenol Promotes Rapid Ryanodine Receptor Movement to Bridging Integrator 1 (BIN1)-Organized Dyads. *Circulation*. 2016;133(4):388–397. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018555>.
- Liu Y, Zhou K, Li J, Agvanyan S, Caldaruse AM, Shaw S et al. In Mice Subjected to Chronic Stress, Exogenous cBIN1 Preserves Calcium-Handling Machinery and Cardiac Function. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):561–578. <https://doi.org/10.1016/j.jacmts.2020.03.006>.
- Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelsom JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):98–108. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.008>.
- Li J, Agvanyan S, Zhou K, Shaw RM, Hong T. Exogenous Cardiac Bridging Integrator 1 Benefits Mouse Hearts With Pre-existing Pressure Overload-Induced Heart Failure. *Front Physiol*. 2020;11:708. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00708>.
- Hong TT, Smyth JW, Chu KY, Vogan JM, Fong TS, Jensen BC et al. BIN1 is reduced and Cav1.2 trafficking is impaired in human failing cardiomyocytes. *Heart Rhythm*. 2012;9(5):812–820. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.11.055>.
- Hong T, Yang H, Zhang SS, Cho HC, Kalashnikova M, Sun B et al. Cardiac BIN1 folds T-tubule membrane, controlling ion flux and limiting arrhythmia. *Nat Med*. 2014;20(6):624–632. <https://doi.org/10.1038/nm.3543>.
- Hong TT, Cogswell R, James CA, Kang G, Pullinger CR, Malloy MJ et al. Plasma BIN1 correlates with heart failure and predicts arrhythmia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9(6):961–967. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.024>.
- Абугов СА, Алекия БГ, Архипов МВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Васильева ЕЮ и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>.
- Абугов СА, Алекия БГ, Архипов МВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Васильева ЕЮ et al. Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>.
- Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S):4140. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>.
- Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4140. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>.
- Калашникова НМ, Зайцев ДН, Говорин АВ, Чистякова МВ, Бальжитов БТ. Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5216. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5216>.
- Kalashnikova NM, Zaitsev DN, Govorin AV, Chistyakova MV, Balzhitov BT. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 biomarkers in patients with post-myocardial infarction heart failure after a coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5216. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5216>.
- Fiuzat M, Ezekowitz J, Alemayehu W, Westerhout CM, Sbolli M, Cani D et al. Assessment of Limitations to Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure From the GUIDE-IT Trial: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):757–764. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0640>.
- Rohde LE, Zimmerman A, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Desai AS et al. Associations Between New York Heart Association Classification, Objective Measures, and Long-term Prognosis in Mild Heart Failure: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(2):150–158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.4427>.
- Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017;5(4):280–286. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.010>.
- Kamon D, Sugawara Y, Soeda T, Okamura A, Nakada Y, Hashimoto Y et al. Predominant subtype of heart failure after acute myocardial infarction is heart failure with non-reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):317–325. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13070>.
- Хайруллин РР, Рyzов ВИ, Фролова МВ, Мельникова МА. Диагностическая информативность кардиоспецифического интегратора (cbin1(cs)) при постинфарктном ремоделировании миокарда. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023;4(1):1–6. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.29>.
- Khairullin RR, Ruzov VI, Frolova MV, Melnikova MA. Diagnostic informativity of cardiac specific integrator (cbin1(cs)) in postinfarction myocardial remodelling. *International Research Journal*. 2023;4(1):1–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.29>.
- Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e014240. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014240>.
- Blacher M, Zimmerman A, Engstler PHB, Grespan E, Polanczyk CA, Rover MM et al. Revisiting heart failure assessment based on objective measures in NYHA functional classes I and II. *Heart*. 2021;107(18):1487–1492. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317984>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.Р. Хайруллин, В.И. Рузов, М.В. Фролова
 Концепция и дизайн исследования – Р.Р. Хайруллин, М.В. Фролова
 Написание текста – Р.Р. Хайруллин
 Сбор и обработка материала – М.В. Фролова
 Обзор литературы – Р.Р. Хайруллин, М.В. Фролова
 Анализ материала – Р.Р. Хайруллин, В.И. Рузов
 Статистическая обработка – Р.Р. Хайруллин
 Редактирование – В.И. Рузов
 Утверждение окончательного варианта статьи – Р.Р. Хайруллин, В.И. Рузов

Contribution of authors:

Concept of the article – Ruslan R. Heirullin, Victor I. Ruzov, Maria V. Frolova
 Study concept and design – Ruslan R. Heirullin, Maria V. Frolova
 Text development – Ruslan R. Heirullin
 Collection and processing of material – Maria V. Frolova
 Literature review – Ruslan R. Heirullin, Maria V. Frolova
 Material analysis – Ruslan R. Heirullin, Victor I. Ruzov
 Statistical processing – Ruslan R. Heirullin
 Editing – Victor I. Ruzov
 Approval of the final version of the article – Ruslan R. Heirullin, Victor I. Ruzov

Информация об авторах:

Хайруллин Руслан Рифкатович, аспирант кафедры факультетской терапии, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; komradruslan1991@gmail.com
Рузов Виктор Иванович, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; viruzov@yandex.ru
Фролова Марина Вадимовна, аспирант кафедры факультетской терапии, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; orangetopinambur@rambler.ru

Information about the authors:

Ruslan R. Heirullin, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; komradruslan1991@gmail.com
Victor I. Ruzov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; viruzov@yandex.ru
Maria V. Frolova, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; orangetopinambur@rambler.ru

Микрорибонуклеиновые кислоты как потенциальные маркеры при сердечно-сосудистых заболеваниях

А.В. Балбуцкий¹, А.Ш. Ревшвили¹, В.М. Земсков^{1✉}, arturrego@yandex.ru, М.С. Соловьева¹, М.Н. Козлова¹, Н.С. Шишкина¹, В.А. Попов¹, Г.П. Плотников¹, А.М. Земсков², В.С. Демидова¹, С.В. Сучков³, О.С. Васильев⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394000, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

³ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

⁴ Научно-исследовательский институт спорта и спортивной медицины; 105122, Россия Москва, Сиреневый бульвар, д. 4

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из наиболее частых причин смертности как в развивающихся, так и в развитых странах мира. Несмотря на улучшение первичной профилактики, распространенность ССЗ в последние годы продолжает расти. Таким образом, сохраняется актуальность вопросов молекулярной патофизиологии ССЗ и поиска новых биомаркеров, касающихся ранней и достоверной профилактики и диагностики этих заболеваний. Новые геномные технологии предоставляют инновационные инструменты для решения этой проблемы. Анализ современной научной литературы ясно показывает, что среди транскриптомных биомаркеров наиболее перспективными являются микрорибонуклеиновые кислоты (миРНК). МиРНК представляют собой небольшие (~22 нуклеотида) некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне посредством ингибирования трансляции матричной РНК (мРНК) или путем индукции деградации специфической мРНК. Одним из основных ограничивающих факторов в применении этих транскриптов является отсутствие консенсуса относительно методов, используемых для количественного определения миРНК. В различных исследованиях показана возможность применения циркулирующих миРНК в качестве биологических маркеров острого коронарного синдрома, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, аритмии, инфаркта миокарда и др. МиРНК вовлечены во многие клеточные процессы, такие как пролиферация, васкулогенез, апоптоз, рост и дифференцировка клеток, а также онкогенез. В данном обзоре рассмотрены наиболее полно изученные и клинически значимые миРНК, чья физиологическая роль делает их потенциальными биомаркерами различных ССЗ.

Ключевые слова: молекулярная биология, кардиология, сердечная недостаточность, аритмия, инфаркт, диагностика, биомаркеры

Для цитирования: Балбуцкий АВ, Ревшвили АШ, Земсков ВМ, Соловьева МС, Козлова МН, Шишкина НС, Попов ВА, Плотников ГП, Земсков АМ, Демидова ВС, Сучков СВ, Васильев ОС. Микрорибонуклеиновые кислоты как потенциальные маркеры при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский совет*. 2024;18(6):283–290. <https://doi.org/10.21518/ms2024-107>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microribonucleic acids as potential markers in cardiovascular diseases

Alexander V. Balbutsky¹, Amiran Sh. Revishvili¹, Vladimir M. Zemskov^{1✉}, arturrego@yandex.ru, Marina S. Solovyova¹, Maria N. Kozlova¹, Nadezhda S. Shishkina¹, Vadim A. Popov¹, Georgy P. Plotnikov¹, Andrey M. Zemskov², Valentina S. Demidova¹, Sergey V. Suchkov³, Oleg S. Vasiliev⁴

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia

³ Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

⁴ Research Institute of Sports and Sports Medicine; 4, Sirenevyy Boulevard, Moscow, 105122, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases (CVDs) are one of the most common causes of death in the developed as well as in the developing world. Despite improvements in primary prevention, the prevalence of CVD has continued to rise in recent years. Thus, the issues of molecular pathophysiology of CVD and search for new biomarkers related to early and reliable prevention and diagnosis of these diseases still hold relevance today. New genomic techniques provide innovative tools to solve this problem. A research of the current scientific literature clearly indicates that among transcriptomic biomarkers, micro-ribonucleic acids (miRNAs) are the most promising. The microRNAs (miRNAs) are small (~22 nucleotides) non-coding RNAs which regulate gene expression at the post-transcriptional level via inhibition of the translation of messenger RNA (mRNA) or by inducing the degradation of specific miRNAs. The lack of consensus regarding methodologies used for miRNA quantification is one of the main limiting factors in the application of these transcripts. Various studies have proposed the use of circulating miRNAs as biological markers of the acute coronary syndrome, coronary artery disease, heart failure, arrhythmias, myocardial infarction, etc. MiRNAs are involved

этиологических факторов развития ССЗ [2]. На сегодняшний день миРНК являются наиболее изученными и охарактеризованными нкРНК в литературе. МиРНК представляют собой эндогенные, консервативные, одноцепочечные некодирующие РНК длиной 21–25 нуклеотидов. Lin-4 – первая миРНК, была обнаружена у нематод *Caenorhabditis elegans* в 1993 г. В 2002 г. была опубликована первичная база данных миРНК, она содержала всего 218 записей, но быстро расширялась. Последняя база данных последовательностей miRBase включает 28 645 записей, обозначающих т. н. миРНК-предшественников, которые в дальнейшем дифференцируются в 35 828 зрелых миРНК, объединяемых в 223 семейства. Будучи членами обширного семейства посттранскрипционных модуляторов миРНК регулируют экспрессию различных генов на посттранскрипционном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемыми областями целевых мРНК.

То, как зрелые миРНК регулируют экспрессию генов, зависит от множества факторов, которые затем могут варьироваться в зависимости от типа клетки, ее состояния и др. Специфичность действия миРНК в значительной мере зависит от комплементарности между ответными элементами миРНК (MRE), расположенными на мРНК и затравочной последовательности на цепи миРНК. Эта комплементарность также определяет, деградирует ли мРНК или блокируется ее трансляция. Следует отметить, что хотя большинство миРНК взаимодействуют с нетранслируемыми областями (UTR) целевых мРНК, ингибируя их экспрессию, были описаны взаимодействия миРНК с промоторами генов или кодирующими последовательностями с неочевидными результатами. Например, в определенных условиях может происходить активация экспрессии генов вместо репрессии. Другая важная особенность биологии миРНК заключается в том, что одна миРНК может воздействовать на сотни мРНК, тем самым регулируя целые сети белков. И наоборот, одна мРНК может быть нацелена на несколько миРНК. МиРНК также могут перемещаться между различными внутриклеточными компартментами (например, ядром, цитоплазмой, стрессовыми гранулами и митохондриями) в условиях стресса (например, голодание или гипоксия), тем самым либо модулируя скорость транскрипции/трансляции целевых мРНК внутри клетки, либо секретируясь как факторы межклеточной коммуникации. Наконец, другие клеточные факторы могут взаимодействовать со зрелыми миРНК и модулировать их активность. Все эти механизмы предполагают, что экспрессия и биологическая активность конкретной миРНК в определенном типе клеток или ткани могут быть сильно разобщены, и что наблюдаемые изменения экспрессии миРНК не обязательно отражают активность этой молекулы, что потенциально приводит к неправильной интерпретации ее значимости в патофизиологических условиях. В связи с этим было разработано несколько инструментов, например конструкции репортерного гена, содержащие несколько MRE для интересующей миРНК для оценки биодоступности и активности конкретной миРНК параллельно с уровнем ее экспрессии¹ [5].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Ряд исследований показывает, что состояние циркулирующей миРНК отражает физиологический или патологический статус субъекта. Соответственно, анализ миРНК может не только привести к новым подходам к диагностике, прогнозированию и выбору подходящей терапии, но также может помочь понять молекулярные пути, которые опосредуют патологию и регулируют межиндивидуальную вариабельность медикаментозного лечения, т. е. проблема миРНК в науке имеет как прикладное, так и фундаментальное значение² [5, 6].

Предпринимаются попытки каталогизации известных миРНК по принципу их работы. Так, в 2018 г. Ю.А. Королева и соавт. суммировали имеющиеся знания о роли миРНК в развитии и течении атеросклероза [7]. В новейших отечественных работах от 2023 г. А.Н. Кучер и соавт., а также В.В. Ромакина и соавт. предложили ряд миРНК, гипотетически имеющих диагностический потенциал и их возможные классификации по оказываемым биологическим эффектам [8, 9]. Гипотетически миРНК могут обладать оптимальными свойствами, чтобы стать легкодоступными диагностическими и прогностическими маркерами. Помимо этого, миРНК имеют длительный период полураспада в биологических образцах, а их анализ может быть применен к доступным в настоящее время образцам. МиРНК можно определить количественно с относительно низкой стоимостью, высокой чувствительностью и высокой специфичностью с помощью стандартных методов, уже используемых в клинических лабораториях, таких как количественная ПЦР.

Одним из основных ограничивающих факторов в применении этих транскриптов является отсутствие консенсуса относительно методов, используемых для количественного определения миРНК. В настоящее время чаще всего для количественного определения миРНК применяется полимеразная цепная реакция (ПЦР) в различных модификациях [10]. ПЦР благодаря высокой чувствительности позволяет выявить миРНК в малом количестве материала. Кроме того, применяется гибридизация миРНК с микрочипами с пробами сотен или тысяч молекул-мишеней. Такой подход также позволяет определять относительное содержание миРНК в самых разных образцах (в т. ч. пробах биологических жидкостей, клетках и биоптатах тканей)³.

В различных исследованиях показана возможность применения циркулирующих миРНК в качестве биологических маркеров острого коронарного синдрома [11], ишемической болезни сердца [12], сердечной недостаточности (СН) [13], аритмии [14], инфаркта миокарда [15] и др. В обзоре представлена актуальная и подробная информация об изученных на данный момент миРНК, имеющих диагностический и прогностический потенциал в качестве новых биомаркеров при ССЗ, их структуре и биогенезе, стадиях синтеза и функциях и профилях экспрессии в сыворотке/плазме человека.

¹ Рыткин Э.И. Плазменная микроРНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2020. Режим доступа: <https://www.sechenov.ru/upload/iblock/0af/Avtoreferat-sayt.pdf>.

² Там же.

³ Там же.

МиРНК вовлечены во многие клеточные процессы, такие как пролиферация, васкулогенез, апоптоз, рост и дифференцировка клеток, а также онкогенез. Они также играют роль в сердечно-сосудистой системе, например в ангиогенезе, сократимости сердечных клеток, контроле липидного обмена, образовании бляшек, организации сердечного ритма и росте сердечных клеток [2]. Находясь в плазме крови, они устойчивы к деградации, поскольку переносятся молекулами-носителями (включая липопротеины (ЛПВП), белки, такие как аргонавт-2, и экзосомы), что делает их очень стабильными, и поэтому их можно легко обнаружить в образцах крови [15].

РОЛЬ МИРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В последние годы появляется все больше данных об изменениях в различных типах некодирующих РНК (нкРНК) (миРНК, длинные некодирующие РНК и др.), обусловленных инфарктом миокарда. Это позволяет предположить, что нкРНК могут быть вовлечены в механизм ишемического повреждения сердца и потенциально могут являться кандидатами на роль терапевтических мишеней и/или биомаркеров повреждения сердца, включая острый инфаркт миокарда. В дополнение к другим типам нкРНК было документально подтверждено, что многочисленные миРНК связаны с развитием ишемических повреждений сердца, а также с постишемическим ремоделированием сердца [15].

Сегодня ключевая роль многих миРНК в развитии и функционировании сердца и кровеносных сосудов считается подтвержденной. Наиболее активно экспрессируемые в ткани сердца являются миР-1 и миР-133. Они оказывают противоположные эффекты: активируют (миР-1) и ингибируют (миР-133) пролиферацию и дифференцировку сердечных клеток. Кроме того, некоторые другие миРНК, в частности миР-126 и миР-143, участвуют в регуляции развития сердечно-сосудистой системы, пролиферации и дифференцировке клеток, их росте и связи друг с другом, регуляции клеточного цикла и реакции клеток на ишемию и/или гипоксию. Другие миРНК, такие как миР-130, кластер миР-145/миР-143, миР-210 и let-7f, играют важную роль в пролиферации и дифференцировке гладкомышечных клеток кровеносных сосудов [15].

МиР-1 и миР-133 считаются специфичными для мышечной ткани. У человека существуют два разных предшественника миР-1, миР-1-1 и миР-1-2, превращающихся в один и тот же продукт. Обычно они обнаруживаются вместе с миР-133. Было замечено, что она преимущественно экспрессируется в сердечных и скелетных мышцах и является наиболее распространенной миР в сердце взрослой мыши с момента эмбрионального развития. Ранние эксперименты по модуляции экспрессии миР-1 вызвали значительные эмбриональные дефекты, приводящие ко многим сердечно-сосудистым нарушениям или к гибели животных. МиР-1 вместе с несколькими другими миР играет значительную роль в развитии эмбриональных стволовых клеток и клеток – предшественников кардиомиоцитов.

МиР-1 также связана с экспрессией многих сердечных факторов транскрипции, таких как миокардин, Nkx2.5, сывороточный фактор ответа (SRF), сигнальные пути WNT и FGF. Циклин-зависимая киназа-9 (Cdk9), гистондеацетилаза 4 (HDAC4), Sox6, FZD7 (Frizzled-7) и FRS2 (субстрат 2 рецептора фактора роста фибробластов) считаются мишенями генов миР-1, вовлеченных как в развитие, так и в функционирование сердечной ткани [13].

Семейство миР-133 включает три подсемейства: миР-133a-1, миР-133a-2 и миР-133b. МиР-133a-1 идентична миР-133a-2 по последовательности, тогда как миР-133b отличается только на 2 нуклеотида на 3'-конце. В эмбриональных стволовых клетках миР-133 индуцируют образование мезодермы, тогда как отсутствие их функции вызывает различные пороки сердца и смерти. Высокая экспрессия миР-133 в поврежденном сердце играет решающую роль в патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Так, уровень миР-133a повышается в ишемизированном миокарде после инфаркта миокарда, но механизм явления до конца не ясен. Также описан механизм повышения экспрессии миР-133 при диабетической кардиомиопатии [14].

Семейство миР-29 включает миР-29a, миР-29b и миР-29c. Существует множество доказательств того, что миР-29 может напрямую связываться с 3'-UTR различных коллагенов и металлопротеинов, ингибируя их экспрессию [13] и участвуя в регуляции фиброза миокарда [14, 15]. МиР-29 также изучалась при эмбриональном развитии сердца, гипертрофии сердца, СН и т. д., причем в ряде экспериментов на животных показано, что члены семейства миР-29 (миР-29a/b) могут использоваться в качестве биомаркеров в развитии СН. Среди прочего была обнаружена взаимосвязь уровней экспрессии миР-29b с коллагенами I/III и фибрином и сигнальным путем Wnt, регулирующим эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей [12].

На основании изменений регуляции миР-29 при сердечном фиброзе предполагается, что миР-29 вовлечена в процесс фибрилляции предсердий. По данным клинических исследований уровни миР-29b в плазме у пациентов схожи при обеих патологиях. Это позволяет предположить, что использование миР-29 как биомаркера синтеза и регуляции коллагена может служить неинвазивным инструментом для выявления лиц, подверженных риску впервые возникшей послеоперационной фибрилляции предсердий [16–18]. Кроме того, существуют исследования о влиянии миР-29 на течение атеросклероза. Это связано с усилением регуляции целевого гена миР-29 внеклеточного матрикса. Кроме того, миР-29 связана со старением сосудистой системы, а уровень миР-29 значительно снижается при старении сердца. Эти данные указывают на то, что миР-29 играет важную роль в развитии атеросклероза [12].

МиР-122 вовлечена в процесс развития фиброза и может использоваться как биомаркер кровообращения при гипертонии и СН. Гиперэкспрессия миР-122 ингибирует аутофагию и увеличивает клеточную миграцию, апоптоз и отложение внеклеточного матрикса. МиР-122 высоко

экспрессируется в условиях гипоксии/реоксигенации. Напротив, ингибирование миР-122 ослабляет патологическое ремоделирование сердца и уменьшает апоптоз клеток при ишемическом повреждении миокарда. МиР-122 является хорошо известным маркером сердечно-сосудистых событий и предиктором атеросклероза. Было показано, что уровни миР-122 повышаются у пациентов с атеросклеротическими поражениями, а уровни миР-122 в сыворотке положительно коррелируют с тяжестью атеросклеротического поражения [11, 19].

МиР-126 достоверно снижаются у пациентов с ИБС и высоким уровнем липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [18]. Уровень миР-126 значительно повышался вместе с ЛПОНП у пациентов с факторами риска ИБС, но без ангиографически значимой ИБС. Таким образом, миР-126 может играть потенциальную роль в метаболизме холестерина и ЛПНП, а также в работе сердечно-сосудистой системы в целом в результате воспаления, апоптоза, окислительного стресса и отложения внеклеточного матрикса при ряде ССЗ [20].

Кластер миР-143/-145 (миР-143/-145) необходим для дифференцировки гладкомышечных клеток сосудов и определяет фенотипическую принадлежность [21]. Было обнаружено, что миР-145 имеет пониженную регуляцию в пролиферирующих клетках атеросклеротических артерий у мышей. Это дает основания предполагать, что снижение уровня миР-145 может способствовать развитию атеросклероза. Идея об атеропротекторной роли миР-145 была подтверждена в экспериментах на животных, однако механизмы описаны не были [22]. Ю.А. Королева и соавт. предполагают, что на ранних этапах атерогенеза миР-143 выступает в качестве атеропротектора, в то время как при гипертензии на поздних стадиях атеросклероза гиперэкспрессия миР-145 является компенсаторной реакцией в ответ на хронический стресс. Это также может указывать на риск нарушения стабильности бляшки. Иными словами, эффекты миРНК могут модифицироваться при наличии сопутствующих (коморбидных) патологических состояний [7].

В Китае в ходе скрининговых исследований миР-423-3р была признана эффективной для прогнозирования новых случаев ИБС. Было обнаружено, что повышенный уровень циркулирующей миР-423-3р значимо связан с более низким риском ИБС. Добавление миР-423-3р к традиционным факторам риска значительно улучшило выявляемость ИБС; его прогностическая эффективность лучше, чем у hs-CRP, предоставлены убедительные доказательства того, что циркулирующая миР-423-3р может служить новым биомаркером в прогнозировании ИБС [23].

Молекулы семейства миР-17-92 экспрессируются в самых разных тканях и условиях. Семейство миР-17-92 абсолютно необходимо для эмбрионального развития, а их гиперэкспрессия способствует активной гиперплазии эпителия [24]. По этой причине наиболее полно изучена взаимосвязь между миР-17-92 и канцерогенезом. Недавние исследования выявили чрезвычайную важность миР-17-92 для сердечно-сосудистой системы и их способность индуцировать пролиферацию кардиомиоцитов

не только в сердцах эмбрионов, но и взрослых [25]. Документально подтверждено, что в условиях гипоксии семейство миР-17-92 обладает антиапоптотической способностью и может улучшать выживаемость кардиомиоцитов. Недавнее исследование показало, что в модели сердечного ишемического повреждения на мышах миР-19b была единственным членом кластера миР-17-92, активность которого снижена в зоне инфаркта [26].

В ряде исследований доказано, что семейство миР-208 тесно связано с развитием сердечных заболеваний, таких как гипертрофия миокарда, сердечный фиброз, инфаркт миокарда, аритмия и СН [27–30]. Повышение экспрессии миР-208 было обнаружено при ишемической болезни сердца, что может служить потенциальным биомаркером. В частности, уровень миР-208a в плазме, проанализированный с помощью ПЦР, показал большую чувствительность и специфичность при выявлении повреждения миокарда, чем другие миРНК. Концентрация миР-208a также достоверно коррелировала с циркулирующим сердечным тропонином I, надежным биомаркером повреждения миокарда [31]. Опубликованные на данный момент данные подтверждают, что семейство миР-208 играет важную роль в прогрессировании ССЗ. Семейство миР-208 необходимо для поддержания нормальной проводимости миокарда и может быть терапевтической мишенью при гипертрофии миокарда, сердечном фиброзе и СН, а также потенциальным биомаркером ОИМ. Однако роль семейства миР-208 в сердечно-сосудистых заболеваниях до сих пор не до конца ясна [32].

Семейство let-7 было второй группой миРНК, описанной у нематоды *C. elegans*, а в дальнейшем и у человека. Изменения экспрессии let-7 выявляются при различных ССЗ, развитии сердца и сердечно-сосудистой дифференцировке. Это указывает на то, что они могут играть важную роль в этих процессах. Важно, что тенденции экспрессии конкретных членов let-7 специфичны для заболевания и органа. Например, при большинстве заболеваний сердца (гипертрофия сердца, ЗСН, ИМ, аритмия) и при развитии сердца уровень let-7 повышается, тогда как при большинстве сосудистых заболеваний он снижается. В то же время при гипертрофии сердца уровень let-7b/7c/миР-98 повышается, а уровень let-7d снижается. Эти находки могут помочь в диагностике и прогнозировании заболеваний человека. Однако чтобы определить, могут ли let-7 быть потенциальными маркерами, необходимо более глубокое понимание их функций. К настоящему времени обнаружено лишь несколько мишеней для let-7, таких как TLR4, lox-1, Bcl-xl и AGO1. В будущих исследованиях крайне важно идентифицировать их гены-мишени и сигнальные пути, ответственные за их сердечно-сосудистые эффекты. Кроме того, в настоящее время остается неясным, как экспрессия let-7 регулируется при ССЗ. Исследования регуляции этих патологически изменяющихся let-7 необходимы и многообещающи [33].

МиР-21 является одной из миРНК с очень высокой экспрессией в эндотелии, считается, что она участвует в дифференцировке и миграции клеток и ангиогенезе. Она также экспрессируется в кардиомиоцитах, фибробластах

и эндотелиальных клетках, где участвует в таких процессах, как апоптоз, фиброз, пролиферация и клеточная миграция. Действуя на фибробласты сердца, miR-21 способствует постинфарктному ремоделированию миокарда. В экспериментах на животных было показано, что miR-21 регулирует экспрессию матриксной металлопротеиназы-2 в сердечных фибробластах в зоне инфаркта по пути PTEN. Благодаря открытию этих особенностей циркулирующая miR-21 может быть полезна в качестве диагностического/прогностического биомаркера [34].

MiR-34a участвует во многих процессах, связанных с атерогенезом, включая метаболизм липопротеинов, дисфункцию сосудистого эндотелия, активацию тромбоцитов и моноцитов. Замечена активность miR-34a при СН, кардиомиопатиях, аритмиях. Выявлено, что гиперэкспрессия miR-34a подавляет аутофагию и способствует апоптозу, воспалению, фиброзу, ремоделированию, старению и дисфункции сердца⁴ [35].

ОБСУЖДЕНИЕ

Персонализированная медицина, основанная на определении miРНК при ССЗ, все еще находится в зачаточном состоянии. Многие результаты требуют уточнения. Тем не менее хотя данная отрасль и находится на этапе накопления знаний, полученные результаты уже сейчас свидетельствуют о ее чрезвычайно высоком потенциале. Как и всегда, предположение о том, что циркулирующие miРНК могут

быть биомаркерами заболеваний, основано на их способности отражать те или иные внутриклеточные процессы. Накопление знаний о механизмах miРНК-регуляции и текущих технических ограничениях этого являются важными задачами фундаментальной науки. В то же время современные технологии позволяют применить уже имеющиеся знания на практике, и разработка конкретных методов персонализированной медицины не является невыполнимой задачей. Кроме того, поскольку исследования продолжают выявлять все новые механизмы действия miРНК при ССЗ, таких как ОИМ и СН, создаются условия для того, чтобы miРНК действовали не только как биомаркеры заболеваний, но и как потенциальные терапевтические агенты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, можно сказать, что открытие стабильных циркулирующих miРНК запускает новое поколение наиболее многообещающих биомаркеров ССЗ. Они обладают высоким потенциалом благодаря своей специфичности и чувствительности, а также широкими рамками применимости, включающими самые разнообразные ССЗ. Таким образом, следующим шагом является разработка многовариантной панели miРНК в сочетании с другими традиционными биомаркерами, чтобы создать идеальные диагностические и прогностические алгоритмы для ССЗ.



Поступила / Received 19.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 09.02.2024

Принята в печать / Accepted 11.03.2024

⁴ Рыткин Э.И. Плазменная микро-РНК как биомаркер прогнозирования фармакодинамических эффектов антитромботических препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2020. Режим доступа: <https://www.sechenov.ru/upload/iblock/0af/Avtoreferat-sayt.pdf>.

Список литературы / References

- Kim SJ, Mesquita FCP, Hochman-Mendez C. New Biomarkers for Cardiovascular Disease. *Tex Heart Inst J*. 2023;50(5):e238178. <https://doi.org/10.14503/THIJ-23-8178>.
- Çakmak HA, Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Med J*. 2020;37(2):60–71. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94>.
- Камышова ЕС, Бобкова ИН, Кутырина ИМ. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):42–50. <https://doi.org/10.14341/DM8237>.
Kamyshova ES, Bobkova IN, Kutyrina IM. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8237>.
- Великий ДА, Гичкун ОЕ, Шевченко АО. МикроРНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(7):403–409. Режим доступа: <https://clinlabdia.ru/article/mikrornk-rol-v-razvitiiserdechno-sos>.
Velikiy DA, Gichkun OE, Shevchenko AO. MicroRNAs: a role in the development of cardiovascular disease, the possibility for clinical application. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018;63(7):403–409. (In Russ.) Available at: <https://clinlabdia.ru/article/mikrornk-rol-v-razvitiiserdechno-sos>.
- Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, Sobolewski C, Foti M. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6249. <https://doi.org/10.3390/ijms20246249>.
- de Gonzalo-Calvo D, Benítez ID, Pinilla L, Carratalá A, Moncusi-Moix A, Gort-Paniello C et al. Circulating microRNA profiles predict the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *Transl Res*. 2021;236:147–159. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.05.004>.
- Королева ЮА, Назаренко МС, Кучер АН. Роль микроРНК в формировании нестабильности атеросклеротических бляшек. *Биохимия*. 2018;83(1):34–46. Режим доступа: <http://www.medgenetics.ru/UserFile/Doc/Publications/2018/2018-BioChim-Korol-microRNA.pdf>.
- Koroleva IA, Nazarenko MS, Kucher AN. Role of microRNA in Development of Instability of Atherosclerotic Plaques. *Biochemistry (Moscow)*. 2018;83(1):34–46. (In Russ.) Available at: <http://www.medgenetics.ru/UserFile/Doc/Publications/2018/2018-BioChim-Korol-microRNA.pdf>.
- Кучер АН, Назаренко МС. Роль микро-РНК при атерогенезе. *Кардиология*. 2017;57(9):65–76. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.9.10022>.
Kucher AN, Nazarenko MS. The Role of MicroRNA in Atherogenesis. *Kardiologiya*. 2018;57(9):65–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.9.10022>.
- Ромакина ВВ, Жиров ИВ, Насонова СН, Засеева АВ, Кочетов АГ, Лянг ОБ, Терещенко СН. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2018;58(1):66–71. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.1.10083>.
Romakina VV, Zhironov IV, Nasonova SN, Zaseeva AV, Kochetov AG, Liang OV, Tereshchenko SN. MicroRNAs as Biomarkers of Cardiovascular Diseases. *Kardiologia*. 2018;58(1):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.1.10083>.
- Береснева ОН, Зарайский МИ, Куликов АН, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Оковитый СВ и др. МикроРНК-21 и ремоделирование миокарда при сокращении массы действующих нефронов. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(2):191–199. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-191-199>.
Beresneva ON, Zaiski MI, Kulikov AN, Parastaeva MM, Ivanova GT, Okovityi SV et al. MicroRNA-21 and myocardial remodeling with the reduction of the nephron mass. *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. 2019;25(2):191–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-2-191-199>.
- Mishra S, Rizvi A, Pradhan A, Perrone MA, Ali W. Circulating microRNA-126 & 122 in patients with coronary artery disease: Correlation with small dense LDL. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2021;153:106536. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2021.106536>.
- Liu MN, Luo G, Gao WJ, Yang SJ, Zhou H. miR-29 family: A potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Pharmacol Res*. 2021;166:105510. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105510>.
- Kura B, Kalocayova B, Devaux Y, Bartekova M. Potential Clinical Implications of miR-1 and miR-21 in Heart Disease and Cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):700. <https://doi.org/10.3390/ijms21030700>.

14. Song Z, Gao R, Yan B. Potential roles of microRNA-1 and microRNA-133 in cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(1):57. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.01.577>.
15. Fung EC, Butt AN, Eastwood J, Swaminathan R, Sodi R. Circulating microRNA in cardiovascular disease. *Advances in Clinical Chemistry*. 2019;91:99–122. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.03.003>.
16. Gallant-Behm CL, Piper J, Lynch JM, Seto AG, Hong SJ, Mustoe TA et al. A MicroRNA-29 Mimic (Remlarsen) Represses Extracellular Matrix Expression and Fibroplasia in the Skin. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1073–1081. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.11.007>.
17. Deng Z, He Y, Yang X, Shi H, Shi A, Lu L, He L. MicroRNA-29: A Crucial Player in Fibrotic Disease. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(3):285–294. <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0253-9>.
18. Li C, Wang N, Rao P, Wang L, Lu D, Sun L. Role of the microRNA-29 family in myocardial fibrosis. *J Physiol Biochem*. 2021;77(3):365–376. <https://doi.org/10.1007/s13105-021-00814-z>.
19. Liu Y, Song JW, Lin JY, Miao R, Zhong JC. Roles of MicroRNA-122 in Cardiovascular Fibrosis and Related Diseases. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20(5):463–473. <https://doi.org/10.1007/s12012-020-09603-4>.
20. Sun X, Zhang M, Sanagawa A, Mori C, Ito S, Iwaki S et al. Circulating microRNA-126 in patients with coronary artery disease: correlation with LDL cholesterol. *Thromb J*. 2012;10(1):16. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-10-16>.
21. Zhang J, Guo J, Wu X, Wang X, Zhu Z, Wang Y et al. TWIST1 induces phenotypic switching of vascular smooth muscle cells by downregulating p68 and microRNA-143/145. *FEBS Open Bio*. 2021;11(3):932–943. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13092>.
22. Zhao W, Zhao SP, Zhao YH. MicroRNA-143/-145 in Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int*. 2015;2015:531740. <https://doi.org/10.1155/2015/531740>.
23. Wang X, Dong Y, Fang T, Wang X, Chen L, Zheng C et al. Circulating MicroRNA-423-3p Improves the Prediction of Coronary Artery Disease in a General Population – Six-Year Follow-up Results From the China-Cardiovascular Disease Study. *Circ J*. 2020;84(7):1155–1162. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-1181>.
24. Xia X, Wang Y, Zheng JC. The microRNA-17 ~ 92 Family as a Key Regulator of Neurogenesis and Potential Regenerative Therapeutics of Neurological Disorders. *Stem Cell Rev Rep*. 2022;18(2):401–411. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10050-5>.
25. Danielson LS, Park DS, Rotllan N, Chamorro-Jorganes A, Gujjarro MV, Fernandez-Hernando C et al. Cardiovascular dysregulation of miR-17-92 causes a lethal hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmogenesis. *FASEB J*. 2013;27(4):1460–1467. <https://doi.org/10.1096/fj.12-221994>.
26. Gu H, Liu Z, Zhou L. Roles of miR-17-92 Cluster in Cardiovascular Development and Common Diseases. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9102909. <https://doi.org/10.1155/2017/9102909>.
27. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, Tabuchi T, Nakamura M. Expression of microRNA-208 is associated with adverse clinical outcomes in human dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2010;16(5):404–410. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.01.002>.
28. Han Z, Zhang L, Yuan L, Liu X, Chen X, Ye X et al. Change of plasma microRNA-208 level in acute myocardial infarction patients and its clinical significance. *Ann Transl Med*. 2015;3(20):307. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.25>.
29. Zhao X, Wang Y, Sun X. The functions of microRNA-208 in the heart. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;160:108004. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108004>.
30. Wang J, Xu L, Tian L, Sun Q. Circulating microRNA-208 family as early diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(51):e27779. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027779>.
31. Welsh P, Preiss D, Hayward C, Shah ASV, McAllister D, Briggs A et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. *Circulation*. 2019;139(24):2754–2764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529>.
32. Huang Y, Li J. MicroRNA208 family in cardiovascular diseases: therapeutic implication and potential biomarker. *J Physiol Biochem*. 2015;71(3):479–486. <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0409-9>.
33. Bao MH, Feng X, Zhang YW, Lou XY, Cheng Y, Zhou HH. Let-7 in cardiovascular diseases, heart development and cardiovascular differentiation from stem cells. *Int J Mol Sci*. 2013;14(11):23086–23102. <https://doi.org/10.3390/ijms141123086>.
34. Krzywińska O, Bracha M, Jeanniere C, Recchia E, Kędziora Kornatowska K, Kozakiewicz M. Meta-Analysis of the Potential Role of miRNA-21 in Cardiovascular System Function Monitoring. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4525410. <https://doi.org/10.1155/2020/4525410>.
35. Алиева АМ, Резник ЕВ, Теплова НВ, Меликулов АА, Ахмедова МФ, Котикова ИА, Никитин ИГ. МикроРНК-34а при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд в будущее. *Кардиологический вестник*. 2023;18(1):14–22. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180114>.
 Aliieva AM, Reznik EV, Teplova NV, Melikulov AA, Akhmedova MF, Kotikova IA, Nikitin IG. MicroRNA-34a in cardiovascular disease: a glimpse into the future. *Russian Cardiology Bulletin*. 2023;18(1):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2023180114>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ш. Ревিশвили, В.М. Земсков

Концепция и дизайн исследования – М.С. Соловьева, В.С. Демидова

Написание текста – А.В. Балбуцкий, А.Ш. Ревিশвили, В.М. Земсков

Сбор и обработка материала – А.В. Балбуцкий, М.Н. Козлова, А.М. Земсков, О.С. Васильев, В.А. Попов, Г.П. Плотников

Обзор литературы – А.В. Балбуцкий, В.М. Земсков, В.А. Попов, Г.П. Плотников

Анализ материала – В.М. Земсков, Н.С. Шишкина, С.В. Сучков, В.А. Попов, Г.П. Плотников

Contribution of authors:

Article concept – Amiran Sh. Revishvili, Vladimir M. Zemskov,

Concept and design of the article – Marina S. Solovyova, Valentina S. Demidova

Writing text – Alexander V. Balbutsky, Amiran Sh. Revishvili, Vladimir M. Zemskov

Collection and processing of material – Alexander V. Balbutsky, Maria N. Kozlova, Andrey M. Zemskov, Oleg S. Vasiliev, Vadim A. Popov, Georgy P. Plotnikov

Literature review – Alexander V. Balbutsky, Vladimir M. Zemskov, Vadim A. Popov, Georgy P. Plotnikov

Material analysis – Vladimir M. Zemskov, Nadezhda S. Shishkina, Sergey V. Suchkov, Vadim A. Popov, Georgy P. Plotnikov

Информация об авторах:

Балбуцкий Александр Владимирович, младший научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6809-3221>; white1763@yandex.ru

Ревিশвили Амиран Шотаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>; vishnevskogo@ixv.ru

Земсков Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-8867-5349>; arturrego@yandex.ru

Соловьева Марина Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-8864-000X>; marina2016.solowiewa@yandex.ru

Козлова Мария Николаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела термических поражений, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-0554-7094>; mnkozlova@rambler.ru

Шишкина Надежда Семеновна, младший научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-0600-6038>; nadya-vesy@mail.ru

Попов Вадим Анатольевич, д.м.н., профессор, врач – сердечно-сосудистый хирург, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-1395-2951>; PopovVA@ixv.ru

Плотников Георгий Павлович, д.м.н., врач – анестезиолог-реаниматолог, руководитель отдела отделения реанимации и интенсивной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>; Plotnikov@ixv.ru

Земсков Андрей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>; zemskov@vsmaburdenko.ru

Демидова Валентина Семеновна, д.б.н., заведующая клинко-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-3187-4408>; demidova@ixv.ru

Сучков Сергей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой персонализированной медицины, прецизионной нутрициологии и биодизайна Института биотехнологии и глобального здоровья, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д.11; <https://orcid.org/0000-0002-2475-4398>; ssuchkov57@gmail.com

Васильев Олег Станиславович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт спорта и спортивной медицины; 105122, Россия, Москва, Сиреневый бульвар, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7932-116X>; iaam@yandex.ru

Information about authors:

Alexander V. Balbutsky, Junior Researcher of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6809-3221>; white1763@yandex.ru

Amiran Sh. Revishvili, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>; vishnevskogo@ixv.ru

Vladimir M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8867-5349>; rturrego@yandex.ru

Marina S. Solovyova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8864-000X>; marina2016.solowiewa@yandex.ru

Maria N. Kozlova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Thermal Injuries, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0554-7094>; mnkozlova@rambler.ru

Nadezhda S. Shishkina, Junior Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0600-6038>; nadya-vesy@mail.ru

Vadim A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiovascular Surgeon, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1395-2951>; PopovVA@ixv.ru

Georgy P. Plotnikov, Dr. Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4291-3380>; Plotnikov@ixv.ru

Andrey M. Zemskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studentcheskaya St., Voronezh, 394000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>; zemskov@vsmaburdenko.ru

Valentina S. Demidova, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3187-4408>; demidova@ixv.ru

Sergey V. Suchkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Personalized Medicine, Precision Nutrition and Biodesign, Institute of Biotechnology and Global Health, Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH); 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2475-4398>; ssuchkov57@gmail.com

Oleg S. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Institute of Sports and Sports Medicine; 4, Sirenevyy Boulevard, Moscow, 105122, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7932-116X>; iaam@yandex.ru