

Том 66 №2 2020
2020 VOL. 66 ISS. 2

ISSN 0375-9660 (PRINT)
ISSN 2308-1430 (ONLINE)

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
ОО «Российская ассоциация эндокринологов»

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1955 году

ИНДЕКСАЦИЯ:**РИНЦ**

(Российский индекс научного цитирования),
Web of Science
(Russian Science Citation Index – RSCI, BIOSIS Previews),

SCOPUS,

Chemical Abstracts,
EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar,
PubMed

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018

0,435*

*Второе место в России в разделе "Медицина и здравоохранение" по двухлетнему импакт-фактору РИНЦ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
ЭФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ
probl@endojournals.ru
E-mail:
WEB: https://probl-endojournals.ru/
Телефон: 8 (495) 668-2079, доб. 5308

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Гривороновский пр-д, дом 4

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова
Дизайн обложки А.Н. Чулин

Сдано в набор 24.07.2020 г.
Подписано в печать 24.08.2020 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Рег. № 018338 от 17.12.98 г.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»
в любом отделении Почты России
71462 – для индивидуальных подписчиков
71463 – для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660 (Print)
ISSN 2308-1430 (Online)

Проблемы Эндокринологии

Том 66, №2

Март-Апрель

2020

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., акад. РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., акад. РАН (Москва, РФ)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва, РФ)

ТРОШИНА Е.А., член-корр. РАН (Москва, РФ)

БЕЗЛЕПКИНА О.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АМЕТОВ А.С., д.м.н., ПРОФ. (МОСКВА, РФ)

АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

АНДРЕЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

БОНДАРЬ И.А., д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

БАРКАН Ариэль, проф. (Мичиган, США)

БЕЛОВАЛОВА И.М., к.м.н. (Москва, РФ)

ВАКС В.В., проф. (Оксфорд, Великобритания)

ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., проф. (Казань, РФ)

ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва, РФ)

ВОЛЧКОВ П.Ю., к.б.н. (Москва, РФ)

ВОРОХОБИНА Н.В., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., проф. (США)

ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

ГУСЕВ О.А., к.б.н., доцент (Япония)

ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ДОГАДИН С.А., д.м.н., проф. (Красноярск, РФ)

ДРЕВАЛЬ А.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ДУБИНИНА И.И., д.м.н., проф. (Рязань, РФ)

КУЗНЕЦОВ Н.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н. (Москва, РФ)

МОКРЫШЕВА Н.Г., член-корр. РАН (Москва, РФ))

МКРТУМЯН А.М., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ПЕТЕРКОВА В.А., акад. РАН (Москва, РФ)

ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

САЕНКО В.А., к.б.н., проф. (Нагасаки, Япония)

САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

СТРОНГИН Л.Г., д.м.н., проф. (Нижний Новгород, РФ)

СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

СУРКОВА Е.В., д.м.н. (Москва, РФ)

ТЮЛЬПАКОВ А.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ШЕСТАКОВА М.В., акад. РАН (Москва, РФ)

ДУБИНИНА И.И., д.м.н., проф. (Рязань, РФ)

УГРЮМОВ М.В., акад. РАН (Москва, РФ)

ФАДЕЕВ В.В., Д.М.Н., ПРОФ. (МОСКВА, РФ)

ХАДАРЦЕВА Е.Л. (Республика Северная Осетия-Алания, РФ)

ШЕПЕЛЬКЕВИЧ А.П., д.м.н., проф. (Минск, Республика Беларусь)

NEUMANN H.P.H., проф. (Германия)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Проблемы эндокринологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

FOUNDERS & PUBLISHER

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

INDEXATION

Journal indexed in:
RSCI (Russian Science Citation Index),
Web of Science
(Russian Science Citation Index – RSCI,
BIOSIS Previews),
SCOPUS,
Chemical Abstracts,
EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar,
PubMed

SCOPUS metrics	CiteScore 2019	0.50
	SJR 2019	0.125
	SNIP 2019	0.192

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: probl@endojournals.ru

WEB: <https://probl-endojournals.ru/>

Phone: +7 (495) 668 2079 ad. 5308

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Online access via <https://probl-endojournals.ru/>
Print version should be subscribe via "Russian Post" service with index
71462 – for individuals
71463 – for organizations

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Councill of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

ISSN 0375-9660 (Print)
ISSN 2308-1430 (Online)

Problems of Endocrinology

Vol. 66 Issue 2 March-April 2020

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Fellow of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Galina A. Melnichenko, MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

SCIENCE EDITORS

Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD, (Moscow, Russian Federation)

Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

Olga B. Bezlepina, MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

RESPONSIBLE SECRETARY

Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

AMETOV A.S., MD, PHD, PROF. (Moscow, Russian Federation)

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

ANDREEVA E.N., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

BARKAN A., prof. (Michigan, USA)

BELOVALOVA I.M., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

BONDAR I.A., MD, PhD, prof. (Novosibirsk, Russian Federation)

GERASIMOV G.A., MD, prof. (USA)

GRINEVA E.N., MD, PhD, prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)

GUSEV O.A., MD, PhD, Associate Professor (Japan)

DEMIDIVA T.Y., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

DOGADIN S.A., MD, PhD, prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)

DREVAL A.V., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

DUBININA I.I., MD, PhD, prof. (Ryazan, Russian Federation)

FADEYEV V.V., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

KHADARTSEVA E.L., (Republic of North Ossetia-Alania, Russian Federation)

KUZNETSOV N.S., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

MOKRYSHEVA N.G., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

NEUMANN H.P.H., prof. (Germany)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

PETUNINA N.A., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

SAENKO V.A., MD, PhD, prof. (Nagasaki, Japan)

SAMSONOVA L.N., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

STRONGIN L.G., MD, PhD, prof. (Nizhny Novgorod, Russian Federation)

SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, prof. (Tyumen, Russian Federation)

SURKOVA E.V., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

TYULPAKOV A.N., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

UGRYUMOV M.V., MD, PhD, prof. (Moscow, Russian Federation)

VAX V.V., prof. (Oxford, UK)

VALEEVA F.V., MD, PhD, prof. (Kazan, Russian Federation)

VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

VOLCHKOV P.Y., PhD (Moscow, Russian Federation)

VOROKHOBINA N.V., MD, PhD, prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)

SHEPELKEVICH A.P., MD, PhD, prof. (Minsk, Republic of Belarus)

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website <https://probl-endojournals.ru/>

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
Е.О. Мамедова, Д.А. Димитрова, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко РОЛЬ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА	4	Mamedova E.O., Dimitrova D.A., Belaya Z.E., Melnichenko G.A. THE ROLE OF NON-CODING RNAs IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME TYPE 1
Л.М. Карзакова, О.И. Автономова, С.И. Кудряшов, Н.Д. Ухтерова, Н.А. Комелягина О СВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С ОСОБЕННОСТЯМИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ	13	Karzakova L.M., Avtonomova O.I., Kudryashov S.I., Ukhterova N.D., Komelyagina N.A. ABOUT CONNECTION OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF GLOMERULONEPHRITIS WITH FEATURES OF THE THYROID STATUS OF PATIENTS
П.О. Румянцев, И.Г. Козлов, Е.А. Колпакова, О.С. Чухачева, С.В. Коренев, А.Г. Гончаров, Е.Ю. Уланова IGG4-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ	24	Rumyantsev P.O., Kozlov I.G., Kolpakova E.A., Chukhacheva O.S., Korenev S.V., Goncharov A.G., Ulanova E.U. IGG4-RELATED DISEASES IN ENDOCRINOLOGY
М.А. Дудина, А.А. Савченко, С.А. Догадин, И.И. Гвоздев АКТИВНОСТЬ NAD- И NADP-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА	33	Dudina M.A., Savchenko A.A., Dogadin S.A., Gvozdev I.I. THE ACTIVITY OF NAD- AND NAD(P)-DEPENDENT DEHYDROGENASES IN LYMPHOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD IN GRAVES' DISEASE
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES
М.А. Берковская, А.А. Тарасенко, В.В. Фадеев, О.Ю. Гурова АЛЕКСИТИМИЯ И ЕЕ СВЯЗЬ С РАССТРОЙСТВАМИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ОЖИРЕНИЕМ	42	Berkovskaya M.A., Tarasenko A.A., Fadeev V.V., Gurova O.Y. ALEXITHYMIA AND ITS RELATION WITH EATING DISORDERS AND OBESITY
НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCES
М.В. Шестакова, Е.А. Шестакова, В.А. Качко ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛОГЛИПТИНА У РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ENTIRE	49	Shestakova M.V., Shestakova E.A., Kachko V.A. SPECIFIC FEATURES OF THE USE OF ALOGLIPTIN IN VARIOUS GROUPS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: ADDITIONAL RESULTS OF THE ENTIRE STUDY
Н.Н. Мусина, Т.В. Саприна, Т.С. Прохоренко, А.П. Зима ПОИСК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ НАРУШЕНИЯ ФЕРРОКИНЕТИКИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	61	Musina N.N., Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Zima A.P. SEARCHING FOR ADDITIONAL MARKERS OF IMPAIRED IRON METABOLISM IN DIABETES MELLITUS
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
Д.А. Беспалюк, П.Л. Окороков, И.С. Чугунов АНАЛИЗ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА, ОСНОВНОГО ОБМЕНА И ЧАСТОТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА	71	Bespalyuk D.A., Okorokov P.L., Chugunov I.S. EVALUATION OF BODY COMPOSITION, RESTING METABOLIC RATE AND FREQUENCY OF METABOLIC DISORDERS IN ADOLESCENTS WITH KLINEFELTER SYNDROME
Ю.В. Касьянова, И.Ю. Черняк, И.К. Воронина, Н.Ю. Калинин КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ИЗБЫТКА АРОМАТАЗЫ, СВЯЗАННЫЙ С ДУПЛИКАЦИЕЙ 15Q21.2	79	Kasyanova Y.V., Chernyak I.Y., Voronina I.K., Kalinchenko N.Y. A CLINICAL CASE OF AROMATASE EXCESS SYNDROME ASSOCIATED WITH 15Q21.2 DUPLICATION
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
О.Р. Григорян, Ю.С. Абсаратова, Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	85	Grigoryan O.R., Absatarova Y.S., Mikheev R.K., Andreeva E.N. COMPARATIVE MORPHOFUNCTIONAL ANALYSIS OF THE STATE OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)

РОЛЬ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА

© Е.О. Мамедова, Д.А. Димитрова*, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Изменение экспрессии некодирующих рибонуклеиновых кислот (нкРНК) играет роль в образовании различных опухолей. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) — редкое аутомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в гене *MEN1*, кодирующем белок менин. Синдром предрасполагает к развитию опухолей околощитовидных желез, нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, аденом гипофиза, а также других эндокринных и неэндокринных опухолей. Механизмы образования МЭН-1-ассоциированных опухолей вследствие мутаций в гене *MEN1* неясны. При отсутствии мутаций в гене *MEN1* у пациентов с фенотипически схожими чертами данное состояние расценивается как фенотипическая копия этого синдрома. Причина сочетания нескольких МЭН-1-ассоциированных опухолей у таких пациентов остается неизвестной. Возможно, что изменения в экспрессии нкРНК влияют на регуляцию сигнальных путей, в которых принимает участие менин, и могут способствовать развитию МЭН-1-ассоциированных опухолей. Идентификация даже незначительного количества агентов, взаимодействующих с менином, вносит существенный вклад в повышение уровня знаний о его патофизиологическом влиянии и способах развития опухолей в рамках синдрома МЭН-1 и его фенотипических копий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; менин; некодирующие РНК; микроРНК; *MEN1*.

THE ROLE OF NON-CODING RNAs IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME TYPE 1

© Elizaveta O. Mamedova, Diana A. Dimitrova*, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Changes in the expression of non-coding ribonucleic acids (ncRNAs) takes part in the formation of various tumors. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1) is a rare autosomal dominant disease caused by mutations of the *MEN1* gene encoding the Menin protein. Syndrome is characterized by the occurrence of parathyroid tumors, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, pituitary adenoma, as well as other endocrine and non-endocrine tumors. The mechanisms for the formation of MEN1-related tumors due to mutations in the *MEN1* gene are not. In the absence of mutations of the *MEN1* gene in patients with phenotypically similar features, this condition is regarded as a phenocopy of this syndrome. The cause of the combination of several MEN1-related tumors in these patients remains unknown. The possible cause is that changes in the expression of ncRNAs affect the regulation of signaling pathways in which Menin participates and may contribute to the development of MEN1-related tumors. The identification of even a small number of agents interacting with Menin makes a significant contribution to the improvement of knowledge about its pathophysiological influence and ways of developing tumors within the MEN1 syndrome and its phenocopies.

KEYWORDS: multiple endocrine neoplasia syndrome type 1; menin; non-coding RNAs; microRNA; *MEN1*.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) — это редкое заболевание с аутомно-доминантным типом наследования. При данном синдроме развивается сочетанное опухолевое поражение околощитовидных желез (ОЩЖ) (90%), желудочно-кишечного тракта (30–70%) и аденогипофиза (30–40%) [1]. Кроме того, в рамках синдрома могут развиваться опухоли более 20 других эндокринных и неэндокринных тканей (в том числе, около 40% случаев — опухоли надпочечников) [1, 2]. В 1988 г. исследователи из Каролинского института в Стокгольме и университетской больницы

Уппсалы картировали ген *MEN1* на длинном плече хромосомы 11q13 [3], герминальные мутации в котором приводят к развитию синдрома МЭН-1. Сам ген был идентифицирован в 1997 г. [4]. Ген *MEN1* кодирует белок менин, функции которого будут рассмотрены ниже. В настоящее время описано более 1600 мутаций в данном гене, из них нонсенс-мутации составляют 23%, миссенс — 20%, делеции и инсерции со сдвигом рамки считывания — 41%, делеции и инсерции без сдвига рамки считывания — 6%, сплайсинговые мутации — 9%, крупные делеции — 1% [5]. Семейные формы синдрома МЭН-1 составляют около 85% случаев, а частота обнаружения спорадических форм (когда в ранее не затронутой семье выявляется один больной) наблюдаются значительно реже (около 15% случаев) [5].

Гипотеза «двойного удара» Кнудсона может объяснять, почему ген *MEN1* является геном-супрессором опухолевого роста [6]. В 1971 г. А. Кнудсон предложил гипотезу, объясняющую механизм возникновения наследственной и спорадической форм ретинобластомы. Он предположил, что для возникновения опухоли в клетке должны произойти две последовательные мутации: первая мутация — в клетках зародышевой линии, а вторая мутация — соматическая. При наследственной форме должны возникнуть две мутации, причем в одной и той же соматической клетке. Это снижает вероятность такого совпадения, и поэтому спорадическая ретинобластома как результат двух соматических мутаций наблюдается в более зрелом возрасте [6]. У пациентов с герминальными мутациями в гене *MEN1* потеря гетерозиготности (LOH) на хромосоме 11q13 обнаруживается в более чем 90% опухолей, тогда как в спорадических аналогах этих эндокринных опухолей LOH 11q13 наблюдается в 5–50% случаев [7]. Например, биаллельные соматические мутации в гене *MEN1* в спорадических аденомах ОЩЖ были выявлены в 12–35% случаев [8]. Соматические мутации в гене *MEN1* в спорадических опухолях поджелудочной железы (ПЖ) обнаруживаются примерно в 25–44% [9, 10]. В спорадических аденомах гипофиза процент соматических мутаций гена *MEN1* низок и составляет примерно 2–5% [11, 12], в опухолях надпочечника — менее 5% [13].

В 10–30% семейных случаев МЭН-1 и 60–80% спорадических случаев синдрома мутации в гене *MEN1* не являются, что может быть связано с крупными делециями данного гена, мутациями в промоторе или других нетранслируемых областях, которые обычно не анализируются в «рутинных» генетических тестах [5, 14]. Известно, что гиперметилирование сайтов CpG в промоторных областях генов-супрессоров опухолей может приводить к потере функции этих генов [15]. Так, в тканях аденом ОЩЖ наблюдалось гиперметилирование промоторной области гена *MEN1* на участках островков CpG 24–31 у пациентов с МЭН-1, и от частоты метилирования зависела тяжесть клинических проявлений заболевания [16]. Кроме того, развитие МЭН-1-ассоциированных опухолей у таких пациентов может быть обусловлено другими причинами: мутациями в других, еще не установленных, генах, эпигенетическими изменениями, а также, вероятно, случайным сочетанием нескольких опухолей у одного пациента [1, 17, 18]. Подробная информация о фенотипах синдрома МЭН-1 представлена в нашем обзоре [19].

Белок менин и его функции

Белок менин состоит из 610 аминокислотных остатков, последовательность которых не гомологична ни одному известному белку. Менин экспрессируется во всех органах и тканях, однако его экспрессия варьирует в зависимости от типа ткани [20]. На клеточном уровне в основном он находится в ядре, в небольшом количестве также может быть обнаружен в цитоплазме и клеточной мембране. Менин подвергается посттрансляционным изменениям, таким как фосфорилирование (по аминокислотным остаткам Ser394, Thr397, Thr399, Ser487, Ser543, Ser583), сумоилирование, пальмитирование. В структуре менина выделяют два основных сигнала ядерной локализации (nuclear localization signals, NLS) — NLS1 (аминокислотные остатки 479–497) и NLS2 (аминокислотные остатки 588–608), а также третий, дополнительный, NLS (NLSa, аминокислотные остатки 546–572) [21]. При герминальных и соматических мутациях в гене *MEN1*, приводящих к укорочению белка (нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки считывания) и потере одного или обоих основных NLS, происходит инактивация белка. При миссенс-мутациях синтезируемый белок подвергается деградации протеасомами, что предотвращает его функциональную активность. Менин не обладает ферментативной активностью [21].

В исследованиях было показано, что менин взаимодействует со множеством белков (более 50) в составе различных белковых комплексов. В целом белки, взаимодействующие с менином, можно разделить на четыре большие группы: 1) активаторы транскрипции; 2) ингибиторы транскрипции; 3) белки, участвующие в передаче сигналов и 4) прочие белки с разнообразными функциями (например, регулирующие репарацию ДНК, клеточный цикл, поддерживающие структуру клетки и др.) [20, 22]. Белки, взаимодействующие с менином, перечислены в таблице 1.

Менин воздействует на некоторые сигнальные пути (табл. 2). Кроме того, регуляция самого менина осуществляется различными белками и сигнальными путями, в том числе теми, на которые воздействует и он сам (табл. 3). Взаимодействуя с различными белковыми комплексами, менин может принимать участие в эпигенетической регуляции [37, 38].

Каким образом мутации в гене *MEN1*, приводящие, соответственно, к синтезу дефектного белка менина, приводят к образованию специфических опухолей, остается неясным.

Таблица 1. Белки, взаимодействующие с менином [20, 21].

Активаторы и ингибиторы транскрипции	c-MYB, MLL1, PEM, RUNX2, DAXX, HDACs mSIN3A, LEDGF, PRMT5, SuV39H1, DNMT1, FBP1, FOXA2, HLXB9/MNX1, JUND, c-MYC; NFkB – p50, p52, p65; ядерные рецепторы (AR, ERα, LXRα, PPARα, PPARγ, RXR, VDR); SMADs (SMAD1, SMAD3, SMAD5), SIRT1, SON, TCF3, TCF4, β-катенин; изоформы RNA-Pol-II (pSer5, pSer2); SKIP
Белки сигнальных путей	AKT1, FOXO1, NM23β, GRB2, RAS, SOS1
Другие белки	RPA2, ASK, CHES1, FANCD2, GFAP, Виментин, NMMHC-IIA, IQGAP1, ARS2, CHIP, HSP70

Таблица 2. Сигнальные пути, регулирующие менином.

Название сигнального пути	Влияние менина	Источники
TGFβ (трансформирующий фактор роста бета)	↑	[23]
BMP (костный морфогенетический белок)	↑↓	[24]
Wnt	↑	[25]
Nuclear receptor (ядерные рецепторы)	↑	[26, 27, 28]
Ras (малые G-белки)	↓	[29, 30]
PI ₃ K/Akt (протеин киназа B) и FOXO	↓	[31, 32]
Hedgehog	↓	[33]

Примечание: ↓ — ингибирует; ↑ — активирует.

Таблица 3. Белки и сигнальные пути, регулирующие экспрессию менина.

Название сигнального пути	Влияние на менин	Источники
Пролактин и его сигнальные пути	↓	[34]
TGFβ (трансформирующий фактор роста бета)	↑	[24]
Соматостатиновый сигнальный путь	↑	[35]
PI ₃ K/Akt сигнальный путь	↓	[36]
K-Ras-индуцированное метилирование ДНК	↓	[29]

Примечание: ↓ — ингибирует; ↑ — активирует.

НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК ПРИ МЭН-1

Некодирующие РНК (нкРНК) не имеют открытых рамок считывания и поэтому, как следует из их названия, не кодируют белки. МикроРНК (miR) относятся к коротким нкРНК и состоят из 20–24 пар нуклеотидов. МикроРНК ингибируют экспрессию генов посредством двух механизмов: комплементарного связывания ДНК в хроматине, что приводит к РНК-индуцированному подавлению транскрипции генов, или комплементарного связывания матричной РНК (мРНК), что приводит к ее деградации и блокированию трансляции [38]. Гены, кодирующие микроРНК, составляют 1–5% генома человека и контролируют экспрессию тысяч матричных РНК (мРНК), причем несколько микроРНК могут принимать участие в экспрессии одной мРНК [39]. Длинные нкРНК (днкРНК) являются транскриптами длиной около 200 и более пар нуклеотидов, которые могут взаимодействовать с ДНК и белками, посредством чего они участвуют в эпигенетической регуляции [40].

Изменение экспрессии микроРНК считается важным событием в инициации и прогрессировании опухолеобразования, и уже имеется большое количество данных, свидетельствующих о его патогенетической значимости. Так, в литературе описаны различия в экспрессии микроРНК между нормальными тканями, доброкачественными и злокачественными опухолями гипофиза [41], ОЦЖ [42] и коры надпочечника [43].

На мРНК менина влияют различные микроРНК. Кроме того, имеются данные, указывающие на то, что менин как фактор транскрипции участвует в синтезе микроРНК (см. ниже раздел «Менин и микроРНК»). Таким образом, изменения в эпигенетической регуляции сигнальных путей при синдроме МЭН-1 посредством микроРНК могут способствовать развитию опухолевого процесса.

Менин и микроРНК

Предположения о том, что экспрессия микроРНК может контролироваться транскрипционным фактором/транскрипционными факторами или другими микроРНК, образуя петли обратной связи, либо же, наоборот, микроРНК совместно с транскрипционными факторами регулируют экспрессию генов-мишеней, образуя петли прямой связи, были выдвинуты достаточно давно [44]. В исследовании Luzzi и соавт. было продемонстрировано, что miR-24-1 непосредственно связывается с 3'-нетранслируемой областью (3'-UTR) мРНК менина и подавляет его экспрессию [45]. При этом также было показано, что miR-24-1 экспрессируется только в ЛОН-отрицательных аденомах ОЦЖ пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 (с сохраненным аллелем дикого типа) и не экспрессируется в ЛОН-положительных аденомах, что говорит о том, что менин необходим для экспрессии этой микроРНК. Несмотря на остаточную экспрессию мРНК в ЛОН-отрицательных аденомах ОЦЖ пациентов с МЭН-1 (за счет оставшегося аллеля дикого типа), по сравнению с ЛОН-положительными аденомами, где экспрессия мРНК гена *MEN1* отсутствовала, экспрессия самого менина отсутствовала в обоих подтипах, что свидетельствовало о том, что гиперэкспрессия miR-24-1 негативно влияет на мРНК менина. Таким образом, авторы предположили наличие отрицательной обратной связи, по которой менин необходим для экспрессии miR-24-1, при этом последняя подавляет экспрессию менина в отсутствие ЛОН второго аллеля гена *MEN1*, то есть «выключает» этот аллель, что согласуется с теорией Кнудсона [45]. В дальнейшем Vijayaraghavan и соавт. установили, что miR-24 непосредственно снижает экспрессию менина в клеточных линиях MIN6 (клетки инсулиномы мыши) и βlox5 (иммортиализированные β-клетки человека), а также подтвердили наличие петли отрицательной обратной

связи между менином и miR-24 [46]. Кроме того, в этой работе было показано, что снижение экспрессии менина под воздействием miR-24 приводит к снижению экспрессии ингибиторов клеточного цикла p27^{kip1} и p18^{ink4c} [46]. В работе Ehrlich и соавт. было продемонстрировано, что экспрессия miR-24 повышена в клеточных линиях холангиокарциномы человека и что данная микроРНК подавляет экспрессию менина [47]. В другом исследовании Luzi и соавт. было показано, что менин непосредственно связывается с первичной последовательностью РНК предшественника этой микроРНК (pri-miR-24-1) и способствует образованию miR-24-1 [48].

Кроме miR-24, были найдены некоторые другие микроРНК, способные подавить экспрессию менина в различных тканях. В еще одном исследовании Luzi и соавт. было показано, что менин, взаимодействуя с промотором гена miR-26a, индуцирует экспрессию этой микроРНК. «Выключение» мРНК менина приводит к снижению экспрессии miR-26a [49]. MiR-26a, в свою очередь, является регулятором SMAD1 белка, играющего важную роль в клеточном цикле и росте [49]. В работе Li и соавт. было выявлено, что по сравнению со здоровой тканью в тканях нейроblastом повышена экспрессия miR-421, что способствует пролиферации, миграции и инвазии ее клеток [50]. На клеточных линиях нейроblastомы SHSY5Y, SHEP и IMR-32 было показано, что менин является мишенью miR-421, которая, связываясь с 3'-UTR его мРНК, подавляет его экспрессию. При этом в клеточной линии нейроblastомы человека SHSY5Y увеличение концентрации менина приводило к нивелированию эффектов сверхэкспрессии miR-421 [50]. В работе Lu и соавт. на клеточной линии MIN6 было выявлено, что miR-17, экспрессия которой повышается под воздействием высоких уровней глюкозы в β -клетках ПЖ, напрямую подавляет экспрессию менина посредством связывания с 3'-UTR его мРНК, тем самым способствуя пролиферации β -клеток ПЖ [51]. Отрицательная корреляция между miR-762 и менином была обнаружена в исследовании Hou и соавт. в тканях рака яичника. Выявлено, что miR-762 может непосредственно подавлять экспрессию менина, связываясь с 3'-UTR его мРНК, активируя сигнальный путь Wnt/ β -катенин, и способствовать тем самым пролиферации и метастазированию раковых клеток яичников [52]. В исследовании Gurung и соавт. выявлено, что менин взаимодействует с белком ARS2, компонентом ядерного CAP-связывающего комплекса, имеющим решающее значение для синтеза некоторых микроРНК, и повышает процессинг pri-let-7a и pri-miR-155 в pre-let-7a и pre-miR-155 соответственно, не влияя на уровень самих предшественников [53]. Мишенью микроРНК let-7a является белок IRS2, который играет важную роль в передаче сигналов инсулина и индуцированной инсулином пролиферации клеток ПЖЖ. Эти результаты раскрывают механизм, посредством которого менин подавляет пролиферацию клеток, по крайней мере частично, путем стимулирования процессинга микроРНК let-7a [53]. В работе Ouyang и соавт. продемонстрировано, что miR-29 подавляет экспрессию менина в клеточной линии эпителия кишечника крысы [54]. Данные о взаимном влиянии различных микроРНК и менина представлены в таблице 4.

Исследования, посвященные оценке экспрессии микроРНК в опухолях при синдроме МЭН-1, немногочисленны. В работе Luzi и соавт. проводилось сравнение экспрессии микроРНК с помощью микрочипов в семи аденомах ОЩЖ пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 (из них в четырех аденомах была выявлена LOH в локусе 11q13, тогда как в трех аденомах аллель дикого типа был сохранен) с двумя спорадическими аденомами ОЩЖ (без соматических мутаций в *MEN1*) и двумя образцами тканей здоровых ОЩЖ (использовался свежемороженый материал) [55]. Было выявлено, что экспрессия восьми микроРНК (hsa-miR-4258, hsa-miR-664, hsa-miR-299-5p, hsa-miR-625, hsa-miR-877-5p, hsa-miR-3614-5p, hsa-miR-23c, hsa-miR-3938) отличалась между LOH-отрицательными ОЩЖ и контролем, экспрессия двух микроРНК (hsa-miR-1301, hsa-miR-664) отличалась между LOH-положительными аденомами ОЩЖ и контролем. Экспрессия шести микроРНК (hsa-miR-4258, hsa-miR-1301, hsa-miR-485-5p, hsa-miR-3944, hsa-miR-135b, hsa-miR-1261) отличалась между LOH-положительными и LOH-отрицательными аденомами ОЩЖ. При этом примечательна различная экспрессия трех микроРНК (miR-4258, miR-664 и miR-1301) в LOH-положительных и LOH-отрицательных аденомах ОЩЖ пациентов с МЭН-1. Так, экспрессия miR-4258 была подавлена в LOH-положительных аденомах ОЩЖ по сравнению с LOH-отрицательными аденомами ОЩЖ, что демонстрирует необходимость наличия хотя бы одного аллеля дикого типа для экспрессии этой микроРНК. Экспрессия miR-4258 была выше в LOH-отрицательных аденомах ОЩЖ по сравнению с контролем. Экспрессия miR-664 была выше в LOH-отрицательных аденомах и ниже в LOH-положительных аденомах по сравнению с контролем. Экспрессия miR-1301 была выше в LOH-положительных аденомах ОЩЖ по сравнению с LOH-отрицательными ОЩЖ и контролем. Таким образом, авторы делают вывод, что для экспрессии некоторых микроРНК необходимо наличие хотя бы одного аллеля дикого типа, кодирующего белок менин, а также что miR-4258, miR-1301 и miR-664 являются наилучшими прогностическими и диагностическими маркерами в разграничении МЭН-1-ассоциированных аденом ОЩЖ, спорадических аденом ОЩЖ и здоровых ОЩЖ, а также в разграничении между МЭН-1-ассоциированными аденомами ОЩЖ с или без LOH в локусе 11q13 [55]. В этой же работе авторы провели поиск возможных генов-мишеней, известных в патогенезе образования опухолей ОЩЖ, для выявленных микроРНК с измененной экспрессией с помощью компьютерного алгоритма ComiR tool. В частности, miR-4258 подавляет экспрессию гена *CCND1*, кодирующего циклин D1 (положительный регулятор прогрессии клеточного цикла). Таким образом, снижение экспрессии miR-4258, следующее за потерей аллеля дикого типа гена *MEN1*, может быть ответственно за индукцию неконтролируемого роста клеток ОЩЖ. Повышенная экспрессия miR-1301 при потере аллеля дикого типа гена *MEN1* подавляет экспрессию генов *CDKN1B*, *RB1*, *CTNNB1* и *RET*. MiR-664 снижает экспрессию гена *CDKN2C* и гена-супрессора опухолей *CDC73*, кодирующего парафибромин [55].

В исследовании Grolmusz и соавт. проводилось сравнение 16 образований ОЩЖ от пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 и 40 спорадических

Таблица 4. Взаимное влияние менина и микроРНК.

МикроРНК, которые влияют на менин			
Название микроРНК	Влияние	Характер взаимодействия	Биологический объект исследования, ссылка на источник
miR-24-1 [§]	↓ экспрессию	Связывается с 3'UTR мРНК менина	BON1 [45]
miR-24 [§]	↓ экспрессию	Связывается с 3'UTR мРНК менина	MIN6, βlox5 [46]
miR-24	↓ экспрессию	Корреляция уровней экспрессии	Mz-ChA-1, TFK-1, SG231, CCLP-1, HuCC-T1, HuH-28 [47]
miR-421	↓ экспрессию	Связывается с 3'UTR мРНК менина	SHSY5Y, SHEP и IMR-32 [50]
miR-17	↓ экспрессию	Связывается с 3'UTR мРНК менина	MIN6 [51]
miR-762	↓ экспрессию	Связывается с 3'UTR мРНК менина	SKOV3 [52]
miR-29b	↓ экспрессию	Связывается с единичным сайтом кодирующей области мРНК менина	IECs [54]
МикроРНК, на которые влияет менин			
Название микроРНК	Влияние	Характер взаимодействия	Биологический объект исследования, ссылка на источник
miR-24 [§]	↑ экспрессию	Увеличение экспрессии при гиперэкспрессии менина	MIN6, βlox5 [46]
miR-24-1 [§]	↑ экспрессию	Менин связывается с РНК предшественника этой микроРНК pri-miR-24-1	BON1 [48]
miR-26a	↑ экспрессию	Снижение экспрессии этой микроРНК при «сайленсинге» мРНК менина. Менин связывается с промотором гена miR-26a и индуцирует его экспрессию	hADSCs [49]
let-7a*	↑ процессинг pri-miR	Уровни let-7a и miR-155 были снижены при эксцизии гена <i>Men1</i> в клеточной линии	MEFs [53]
miR-155*	в pre-miR, увеличивая количество зрелой микроРНК. Не влияет на уровень pri-miR		

Перечисленные клеточные линии: BON1 – клеточная линия нейроэндокринных опухолевых клеток ПЖ человека; MIN6 – клеточная линия инсулиномы мыши; βlox5 – immortalized β-клетки ПЖ человека; Mz-ChA-1, TFK-1, SG231, CCLP-1, HuCC-T1, HuH-28 – клеточные линии холангиокарциномы человека; SHSY5Y, SHEP и IMR-32 – клеточные линии нейробластомы; SKOV3 – клеточная линия аденокарциномы яичника человека; IECs – клетки эпителия кишечника крысы; hADSCs – человеческие стволовые клетки, выделенные из жировой ткани (в данном случае, индуцированные по пути дифференцировки в остеобласты); MEFs – мышинные эмбриональные фибробласты.

↓ – снижает, ↑ – повышает.

§ – miR-24 транскрибируется с хромосомы 9 (miR-24-1) и с хромосомы 19 (miR-24-2), обе miR-24 (miR-24-1 и miR-24-2) идентичны по строению и отличаются только хромосомой происхождения [из статьи 46].

* – влияет на уровень зрелой микроРНК, но не на уровень ее предшественника (см. в тексте).

образований ОЩЖ [56]. Наличие сохранного аллеля дикого типа гена *MEN1* определялось с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования, по результатам которого окраска ядер клеток на менин отсутствовала во всех МЭН-1-ассоциированных образованиях ОЩЖ и в 28% (11/40) спорадических образований ОЩЖ. При исследовании соматических мутаций в тканях спорадических образований ОЩЖ в 25% случаев (10/40) были выявлены мутации в гене *MEN1*. Таким образом, авторы рассчитали чувствительность (86%) и специфичность (87%) использования ИГХ-метода для определения

соматических мутаций. Анализ экспрессии микроРНК проводился из материала, выделенного из парафиновых блоков, методом количественной ПЦР в реальном времени для следующих микроРНК: hsa-miR-24, hsa-miR-28, hsa-miR-326, hsa-miR-484, hsa-miR-637, hsa-miR-7gurgung, при этом экспрессию hsa-miR-637 не удалось обнаружить во всех образцах. По остальным микроРНК не было выявлено значимых различий в менин-положительных и менин-отрицательных тканях образований ОЩЖ, независимо от наличия или отсутствия герминальной мутации в гене *MEN1*. Однако экспрессия hsa-miR-24

и hsa-miR-28 была выше в спорадических образованиях ОЩЖ по сравнению с МЭН-1-ассоциированными образованиями. Кроме того, при дальнейшем делении группы спорадических образований ОЩЖ на менин-положительные и менин-отрицательные, в обеих группах экспрессия этих микроРНК была выше, чем в МЭН-1-ассоциированных образованиях [56].

В исследовании Lines и соавт. изучалась экспрессия miR-15a, miR-16-1 и let-7a в аденомах гипофиза у мышей с гетерозиготным нокаутом гена *Men1* [57]. Экспрессия всех трех микроРНК была значимо подавлена по сравнению с контрольной группой (здоровые мышинные гипофизы). Также в исследовании было показано, что экспрессия мРНК гена *Ccnd1* и белка циклина D1 была значимо повышена в аденомах гипофиза *Men1*+/- мышей по сравнению со здоровыми мышинными гипофизами. Была выявлена обратная корреляция между уровнями miR-15a и miR-16-1 и мРНК *Ccnd1*, что может свидетельствовать о регуляции циклина D1 этими микроРНК. Это предположение было подтверждено на клеточных культурах, когда введение антагонистов к miR-15a и miR-16-1 приводило к значимому повышению экспрессии циклина D1 [57]. Анализ экспрессии мРНК мишени микроРНК let-7a – *Kras* – выявил значимое повышение экспрессии *Kras* в аденомах гипофиза *Men1*+/- мышей, однако значимой обратной корреляции между экспрессией *Kras* и let-7a не наблюдалось. В данной работе авторы также выявили, что отсутствие экспрессии менина в клеточной культуре приводит к снижению экспрессии miR-15a, но не miR-16-1. Кроме того, miR-15a и miR-16-1 непосредственно не влияют на экспрессию менина, что говорит об отсутствии петель обратной связи в данном случае [57].

В настоящее время продолжается поиск микроРНК, влияющих на менин и его функции. В своей работе Nagu и соавт. провели анализ литературы и сравнили данные о достоверно отличающейся экспрессии микроРНК в здоровых тканях и опухолях (доброкачественных и злокачественных) гипофиза, ОЩЖ и коры надпочечников и отметили изменения в экспрессии микроРНК, которые принадлежат к одному из крупнейших кластеров микроРНК в геноме человека — DLK1-MEG3. МикроРНК этого кластера регулируют сигнальные пути, которые часто вовлечены в опухолевый генез, например, mTOR, MAPK, Wnt/ β -катенин, p53, в которых также участвует белок менин. Однако экспериментальные данные о потенциальной связи между микроРНК кластера DLK1-MEG3 и *MEN1* отсутствуют [58]. Другую потенциальную связь между *MEN1* и микроРНК Nagu и соавт. в своей статье предположили с геном микроРНК miR-142-3p, который регулируется белком менином в тканях остеосаркомы человека [58]. Известно, что аденокортикотропный гормон индуцирует экспрессию микроРНК miR-142-3p, которая, в свою очередь, воздействует на глюкокортикоидные рецепторы в надпочечниках. Также имеются данные о том, что экспрессия глюкокортикоидного рецептора альфа повышена в аденокортикальных аденомах, продуцирующих кортизол, по сравнению с гормонально-неактивными аденомами и здоровыми тканями [59]. Таким образом, была выдвинута гипотеза о регуляторной петле, способствующей онкогенезу в тканях надпочечника при отсутствии белка менина: снижение экспрессии менина

в аденокортикальных опухолях привело бы к снижению продукции микроРНК miR-142-3p и тем самым — к увеличению количества глюкокортикоидных рецепторов, вызывая образование опухолей. Для подтверждения этого потенциального пути авторы предполагают провести исследования, чтобы продемонстрировать регуляцию экспрессии miR-142-3p менином в тканях коры надпочечников [58].

Менин и днкРНК

Известно, что некоторые днкРНК содержатся в хроматин-ремоделирующих белковых комплексах, которые могут подавлять экспрессию генов [60, 61]. О взаимодействии днкРНК и менина в литературе имеются лишь скудные данные. Так, Modali и соавт. в своем исследовании охарактеризовали эпигенетическую регуляцию днкРНК Meg3 менином в β -клетках ПЖ и идентифицировали протоонкоген c-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов) как ген-мишень Meg3 [62]. На мышинной клеточной культуре инсулиномы MIN6 было выявлено, что менин активирует днкРНК Meg3, вызывая увеличение экспрессии этой днкРНК путем триметилирования гистона H3 по лизину 4 и гипометилирования CpG в CRE-сайте промотора гена *Meg3*. При отсутствии белка менина этого не происходило. Повышенная экспрессия днкРНК Meg3 вызывала снижение экспрессии протоонкогена c-Met, что приводило к подавлению активности опухолевых клеток в MIN6. Это же было доказано при сравнении клеток ПЖЖ у мышей дикого типа и мышей *Men1*+/- (достоверное снижение экспрессии днкРНК Meg3 в клетках опухолей у мышей *Men1*+/- и, соответственно, усиленное окрашивание на c-Met по сравнению с нормальными β -клетками в том же срезе ПЖ). Регуляция MEG3 и c-MET была дополнительно оценена в замороженных образцах опухолей β -клеток ПЖЖ пациентов с мутациями в *MEN1* и без них: в четырех из пяти образцов с мутацией в *MEN1* и во всех трех без мутации было выявлено значимое снижение экспрессии днкРНК MEG3, и, в свою очередь, во всех пяти опухолях ПЖЖ с мутацией и в двух из трех опухолей ПЖЖ без мутации отмечено значимое увеличение экспрессии белка c-MET. Интересно, что экспрессия MEG3 и c-MET также изменялась в спорадических инсулиномах человека с гиперметилированием по CRE-сайту промотора *MEG3*, как и у пациентов с мутацией в гене *MEN1* [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования последних лет приоткрыли механизмы, по которым развиваются опухоли при выпадении функции гена *MEN1* вследствие его мутаций, а также вероятные эпигенетические механизмы «выключения» гена *MEN1*, что может объяснять как развитие МЭН-1-ассоциированных опухолей, так и развитие фенотипов МЭН-1 синдрома. Так, было показано, что менин регулирует экспрессию ряда нкРНК, которые, в свою очередь, регулируют транскрипцию генов, кодирующих факторы, влияющие на клеточную пролиферацию. Соответственно, это может быть одним из механизмов образования опухолей при мутациях в гене *MEN1*. Кроме того, есть ряд нкРНК, которые регулируют экспрессию менина, и нарушения в экспрессии этих нкРНК, в свою

очередь, могут объяснять выпадение функции менина без выявленной мутации в гене *MEN1*. Конечно, нельзя полностью исключить то, что могут существовать еще не выявленные мутации в других генах или может иметь место случайное сочетание нескольких опухолей при развитии фенокопии МЭН-1 синдрома. Идентификация любых агентов, взаимодействующих с менином, вносит существенный вклад в повышение уровня знаний о его патофизиологическом влиянии и способах развития опухолей в рамках синдрома МЭН-1. Менин участвует в эпигенетических процессах, и его потеря может приводить к эпигенетическим изменениям, способствующим образованию опухолей. Учитывая, что эпигенетические изменения могут быть обратимы, воздействуя на них, можно вернуть эпигеном в исходное (нормальное) состояние. Поэтому в настоящее время выдвигаются предположе-

ния о создании таргетных препаратов для коррекции эпигенетических изменений. Исследования сложных сетей молекулярного пути менина будут полезны для разработки новых терапевтических методов лечения синдрома МЭН-1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-15-00398).

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Thakker R, Newey P, Walls G, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990–3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
- Рожинская Л.Я., Хандаева П.М., Луценко А.С., и др. Рецидив аденомы гипофиза с изменением гормональной активности у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа // Альманах клинической медицины. — 2018. — Т.46. — №3. — С. 270–275. [Rozhinskaya LY, Khandaeva PM, Lutsenko AS, et al. Relapse of the pituitary adenoma with a change of its hormonal activity in a female patient with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):270–275. (In Russ.)] doi: 10.18786/2012-0505-2018-46-3-270-275.
- Larsson C, Skogseid B, Oberg K, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature*. 1988;332(6159):85–87. doi: 10.1038/332085a0.
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276(5311):404–407. doi: 10.1126/science.276.5311.404.
- Falchetti A. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old. *F1000Res*. 2017;6(73):F1000 Faculty Rev-73. doi: 10.12688/f1000research.7230.1.
- Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820–823. doi: 10.1073/pnas.68.4.820.
- Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat*. 2008;29(1):22–32. doi: 10.1002/humu.20605.
- Costa-Guda J, Arnold A. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: parathyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1-2):46–54. doi: 10.1016/j.mce.2013.09.005.
- Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in sporadic neuroendocrine tumors. *Science*. 2011;331(6021):1199–1203. doi: 10.1126/science.1200609.
- Corbo V, Dalai I, Scardon M, et al. MEN1 in pancreatic endocrine tumors: analysis of gene and protein status in 169 sporadic neoplasms reveals alterations in the vast majority of cases. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(3):771–783. doi: 10.1677/ERC-10-0028.
- Karhu A, Aaltonen LA. Susceptibility to pituitary neoplasia related to MEN-1, CDKN1B and AIP mutations: an update. *Hum Mol Genet*. 2007;16 Spec No 1:R73–79. doi: 10.1093/hmg/ddm036.
- Evans CO, Brown MR, Parks JS, et al. Screening for MEN1 tumor suppressor gene mutations in sporadic pituitary tumors. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(5):304–309. doi: 10.1007/BF03343727.
- Görtz B, Roth J, Speel EJ, et al. MEN1 gene mutation analysis of sporadic adrenocortical lesions. *Int J Cancer*. 1999;80(3):373–379. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19990129)80:3<373::aid-ijc7>3.0.co;2-b.
- Falchetti A, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type I variants and phenocopies: more than a nosological issue? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1518–1520. doi: 10.1210/jc.2009-0494.
- Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1148–1159. doi: 10.1056/NEJMra072067.
- De Paoli-Iseppi R, Prentice L, Marthick JR, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical correlates of MEN1 gene methylation. *Pathology*. 2018;50(6):622–628. doi: 10.1016/j.pathol.2018.05.006.
- Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):T195–T208. doi: 10.1530/ERC-17-0243.
- Turner JJ, Christie PT, Pearce SH, et al. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type1 (MEN1). *Hum Mutat*. 2010;31(1):E1089–1101. doi: 10.1002/humu.21170.
- Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пржиалковская Е.Г., и др. Варианты и фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа // *Терапевтический архив*. — 2014. — Т.86. — №10. — С. 87–91. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Przhialkovskaia EG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 variants and phenocopies. *Ter Arkh*. 2014;86(10):87–91. (In Russ.)]
- Matkar S, Thiel A, Hua X. Menin: a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling. *Trends Biochem Sci*. 2013;38(8):394–402. doi: 10.1016/j.tibs.2013.05.005.
- Agarwal SK. The future: genetics advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):T119–T134. doi: 10.1530/ERC-17-0199.
- Dreijerink KM, Timmers HT, Brown M. Twenty years of menin: emerging opportunities for restoration of transcriptional regulation in MEN1. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):T135–T145. doi: 10.1530/ERC-17-0281.
- Kaji H, Canaff L, Lebrun JJ, et al. Inactivation of menin, a Smad3-interacting protein, blocks transforming growth factor type beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(7):3837–3842. doi: 10.1073/pnas.061358098.
- Kaji H. Menin and bone metabolism. *J Bone Miner Metab*. 2012;30(4):381–387. doi: 10.1007/s00774-012-0355-3.
- Chen G, Wang M, Farley S, et al. Menin promotes the Wnt signaling pathway in pancreatic endocrine cells. *Mol Cancer Res*. 2008;6(12):1894–907. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2206.
- Imachi H, Murao K, Dobashi H, et al. Menin, a product of the MEN1 gene, binds to estrogen receptor to enhance its activity in breast cancer cells: possibility of a novel predictive factor for tamoxifen resistance. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(2):395–407. doi: 10.1007/s10549-009-0581-0.
- Dreijerink KM, Varier RA, van Beekum O, et al. The multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) tumor suppressor regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol*. 2009;29(18):5060–5069. doi: 10.1128/MCB.01001-08.
- Dreijerink KM, Varier RA, van Nuland R, et al. Regulation of vitamin D receptor function in MEN1-related parathyroid adenomas. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;313(1-2):1–8. doi: 10.1016/j.mce.2009.08.020.
- Wu Y, Feng ZJ, Gao SB, et al. Interplay between menin and K-Ras in regulating lung adenocarcinoma. *J Biol Chem*. 2012;287(47):40003–40011. doi: 10.1074/jbc.M112.382416.

30. Feng ZJ, Gao SB, Wu Y, et al. Lung cancer cell migration is regulated via repressing growth factor PTN/RPTP β/ζ signaling by menin. *Oncogene*. 2010;29(39):5416–5426. doi: 10.1038/ncr.2010.282.
31. Wang Y, Ozawa A, Zaman S, et al. The tumor suppressor protein menin inhibits AKT activation by regulating its cellular localization. *Cancer Res*. 2011;71(2):371–382. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3221.
32. Wuescher L, Angevine K, Hinds T, et al. Insulin regulates menin expression, cytoplasmic localization, and interaction with FOXO1. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(3):E474–E483. doi: 10.1152/ajpendo.00022.2011.
33. Gurung B, Feng Z, Iwamoto DV, et al. Menin epigenetically represses Hedgehog signaling in MEN1 tumor syndrome. *Cancer Res*. 2013;73(8):2650–2658. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3158.
34. Hughes E, Huang C. Participation of Akt, menin, and p21 in pregnancy-induced beta-cell proliferation. *Endocrinology*. 2011;152(3):847–855. doi: 10.1210/en.2010-1250.
35. Mensah-Osman E, Zavros Y, Merchant JL. Somatostatin stimulates menin gene expression by inhibiting protein kinase A. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295(4):G843–G854. doi: 10.1152/ajpgi.00607.2007.
36. Zhang H, Li W, Wang Q, et al. Glucose-mediated repression of menin promotes pancreatic β -cell proliferation. *Endocrinology*. 2012;153(2):602–611. doi: 10.1210/en.2011-1460.
37. Feng Z, Ma J, Hua X. Epigenetic regulation by the menin pathway. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):T147–T159. doi: 10.1530/ERC-17-0298.
38. Iyer S, Agarwal SK. Epigenetic regulation in the tumorigenesis of MEN1-associated endocrine cell types. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1):R13–R24. doi: 10.1530/JME-18-0050.
39. Macfarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: biogenesis, function and role in cancer. *Curr Genomics*. 2010;11(7):537–561. doi: 10.2174/138920210793175895.
40. Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics*. 2013;193(3):651–669. doi: 10.1534/genetics.112.146704.
41. Di Ieva A, Butz H, Niamah M, et al. MicroRNAs as biomarkers in pituitary tumors. *Neurosurgery*. 2014;75(2):181–189. doi: 10.1227/NEU.0000000000000369.
42. Corbetta S, Vaira V, Guarnieri V, et al. Differential expression of microRNAs in human parathyroid carcinomas compared with normal parathyroid tissue. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):135–146. doi: 10.1677/ERC-09-0134.
43. Szabó PM, Butz H, Igaz P, et al. Minireview: miRomics in endocrinology: a novel approach for modeling endocrine diseases. *Mol Endocrinol*. 2013;27(4):573–585. doi: 10.1210/me.2012-1220.
44. Herranz H, Cohen SM. MicroRNAs and gene regulatory networks: managing the impact of noise in biological systems. *Genes Dev*. 2010;24(13):1339–1344. doi: 10.1101/gad.1937010.
45. Luzi E, Marini F, Giusti F, et al. The negative feedback-loop between the oncomir Mir-24-1 and menin modulates the Men1 tumorigenesis by mimicking the «Knudson's second hit». *PLoS One*. 2012;7(6):e39767. doi: 10.1371/journal.pone.0039767.
46. Vijayaraghavan J, Maggi EC, Crabtree JS. miR-24 regulates menin in the endocrine pancreas. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;307(1):E84–92. doi: 10.1152/ajpendo.00542.2013.
47. Ehrlich L, Hall C, Venter J, et al. MiR-24 inhibition increases menin expression and decreases cholangiocarcinoma proliferation. *Am J Pathol*. 2017;187(3):570–580. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.10.021.
48. Luzi E, Marini F, Ciuffi S, et al. An autoregulatory network between menin and pri-miR-24-1 is required for the processing of its specific modulator miR-24-1 in BON1 cells. *Mol BioSyst*. 2016;12(6):1922–1028. doi: 10.1039/c6mb00118a.
49. Luzi E, Marini F, Tognarini I, et al. The regulatory network menin-microRNA 26a as a possible target for RNA-based therapy of bone diseases. *Nucleic Acid Ther*. 2012;22(2):103–108. doi: 10.1089/nat.2012.0344.
50. Li Y, Li W, Zhang JG, et al. Downregulation of tumor suppressor menin by miR-421 promotes proliferation and migration of neuroblastoma. *Tumour Biol*. 2014;35(10):10011–10017. doi: 10.1007/s13277-014-1921-1.
51. Lu Y, Fei XQ, Yang SF, et al. Glucose-induced microRNA-17 promotes pancreatic beta cell proliferation through down-regulation of Menin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(4):624–629.
52. Hou R, Yang Z, Wang S, et al. miR-762 can negatively regulate menin in ovarian cancer. *Oncotargets Ther*. 2017;10:2127–2137. doi: 10.2147/OTT.S127872.
53. Gurung B, Muhammad AB, Hua X. Menin is required for optimal processing of the microRNA let-7a. *J Biol Chem*. 2014;289(14):9902–9908. doi: 10.1074/jbc.M113.520692.
54. Ouyang M, Su W, Xiao L, et al. MiR-29b modulates intestinal epithelium homeostasis by repressing menin translation. *Biochem J*. 2015;465(2):315–323. doi: 10.1042/BJ20141028.
55. Luzi E, Ciuffi S, Marini F, et al. Analysis of differentially expressed microRNAs in MEN1 parathyroid adenomas. *Am J Transl Res*. 2017;9(4):1743–1753.
56. Grolmusz VK, Borka K, Kövesdi A, et al. MEN1 mutations and potentially MEN1-targeting miRNAs are responsible for menin deficiency in sporadic and MEN1 syndrome-associated primary hyperparathyroidism. *Virchows Arch*. 2017;471(3):401–411. doi: 10.1007/s00428-017-2158-3.
57. Lines KE, Newey PJ, Yates CJ, et al. MiR-15a/miR-16-1 expression inversely correlates with cyclin D1 levels in Men1 pituitary NETs. *J Endocrinol*. 2018;240(1):41–50. doi: 10.1530/JOE-18-0278.
58. Nagy Z, Szabó PM, Grolmusz VK, et al. MEN1 and microRNAs: The link between sporadic pituitary, parathyroid and adrenocortical tumors? *Med Hypotheses*. 2017;99:40–44. doi: 10.1016/j.mehy.2016.12.007.
59. Boyle B, Butz H, Liko I, et al. Expression of glucocorticoid receptor isoforms in human adrenocortical adenomas. *Steroids*. 2010;75(10):695–700. doi: 10.1016/j.steroids.2010.04.008.
60. Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell*. 2018;172(3):393–407. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.011.
61. Cao J. The functional role of long non-coding RNAs and epigenetics. *Biol Proced Online*. 2014;16:11. doi: 10.1186/1480-9222-16-11.
62. Modali SD, Parekh VI, Kebebew E, et al. Epigenetic regulation of the lncRNA MEG3 and its target c-MET in pancreatic neuroendocrine tumors. *Mol Endocrinol*. 2015;29(2):224–237. doi: 10.1210/me.2014-1304.

Рукопись получена: 29.04.2020. Одобрена к публикации: 15.06.2020. Опубликовано online: 28.07.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Димитрова Диана Аршалуйсовна [Diana A. Dimitrova, M.D.]**; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1359-8297>; eLibrary SPIN: 5618-8971; e-mail: diadavtyan@gmail.com.

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; e-mail: lilybet@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor]; e-mail: jannabelaya@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, acad.];
eLibrary SPIN: 8615-0038; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедова Е.О., Димитрова Д.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Роль некодирующих РНК в патогенезе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №2. — С.4–12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12413>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mamedova EO, Dimitrova DA, Belaya ZE, Melnichenko GA The role of non-coding RNAs in the pathogenesis of multiple endocrine neoplasia type 1. Problems of Endocrinology. 2020;66(2):4–12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12413>

О СВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С ОСОБЕННОСТЯМИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ

© Л.М. Карзакова^{1*}, О.И. Автономова², С.И. Кудряшов¹, Н.Д. Ухтерова¹, Н.А. Комелягина¹

¹Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

²Диализный центр «Фрезениус Нефрокеа», Новочебоксарск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Выделяют четыре клинических варианта гломерулонефрита (ГН) – мочевого (латентный), гипертонический, нефротический и смешанный. Установлено, что особенности клинических проявлений ГН, определяющие его клинический вариант, не зависят от этиологии, патогенеза и морфологической формы заболевания. Обратив внимание на имеющиеся в литературе сведения об ассоциации нефротического синдрома с гипофункцией щитовидной железы, мы предположили, что на формирование клинических вариантов ГН могут влиять особенности тиреоидного статуса больных.

ЦЕЛЬ. Изучить связь вариантов клинических проявлений ГН с показателями тиреоидного статуса.

МЕТОДЫ. В исследование были включены больные первичным ГН, получавшие стационарное лечение в условиях нефрологического отделения многопрофильной больницы. Больных отбирали в 4 группы в зависимости от клинического варианта ГН (мочевого, нефротического, гипертонического и смешанного варианты). При отборе пациентов добивались сопоставимости групп по возрасту, полу, морфологическим вариантам и продолжительности заболевания. Помимо общепринятых методов исследования, больным проводили: 1) оценку тиреоидного статуса (тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (Т4св.), свободный трийодтиронин (Т3св.), антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО), (Т3св.+Т4св.)/ТТГ, Т4св./Т3св., Т4св./ТТГ); 2) определение уровней интерлейкинов – IL-1 β , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови; 3) ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы. Полученные данные сравнивали с таковыми у группы здоровых лиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе пациентов с нефротическим вариантом ГН в 50% случаев обнаруживалось снижение уровня Т4св. на фоне повышения уровня ТТГ, в 26,7% выявлялось умеренное повышение содержания ТТГ при неизменных концентрациях Т4св. и Т3св. У больных мочевого вариантом ГН тиреоидный статус не отличался от такового у здоровых, а цитокиновый профиль характеризовался одновременным повышением содержания провоспалительного цитокина IL-1 β и противовоспалительного цитокина IL-10. У 82% больных гипертоническим вариантом ГН установлено изолированное повышение содержания ТТГ. В группе больных смешанным вариантом ГН преобладали изменения в тиреоидных индексах в сочетании с большой вариабельностью уровня продукции IL-1 β .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о влиянии на формирование различных клинических вариантов ГН функционального состояния гипоталамо-тиреоидной системы, зависящего, в свою очередь, преимущественно от уровня продукции противовоспалительного цитокина IL-10.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреоидный статус; гломерулонефрит; цитокины; синдром нетиреоидных заболеваний.

ABOUT CONNECTION OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF GLOMERULONEPHRITIS WITH FEATURES OF THE THYROID STATUS OF PATIENTS

© Louise M. Karzakova^{1*}, Olga I. Avtonomova², Sergey I. Kudryashov¹, Nadezhda D. Ukhterova¹, Nadezhda A. Komelyagina¹

¹The Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

²Dialysis Center «Fresenius Nephroka», Novocheboksarsk, Russia

BACKGROUND: There are four clinical variants of glomerulonephritis (GN) - urinary (latent), hypertensive, nephrotic and mixed. It was found that the features of clinical manifestations of GN that determine its clinical variant do not depend on the etiology, pathogenesis and morphological form of the disease. Taking into account the obtained data on the association of nephrotic syndrome with hypofunction of the thyroid gland, we suggested, that the formation of clinical variants of GN may be influenced by the features of the thyroid status of patients.

AIM: Study the relationship of variants of clinical manifestations of GN with indicators of thyroid status.

MATERIALS AND METHODS: The study included patients with primary GN who received in-treatment in the nephrology unit of a general hospital. Patients were selected into 4 groups depending on the clinical variant of GN (urinary, nephrotic, hypertensive and mixed variants). When selecting patients, we achieved comparability of groups by age, gender, morphological variants and duration of the disease. In addition to the generally accepted methods of research, patients

were performed: 1) assessment of the thyroid status (thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (free T4), free triiodothyronine (free T3), antibodies to thyroperoxidase (anti-TPO), (free T3+free T4)/TSH, free T4/free T3, free T4/TSH); 2) determination of levels of interleukin - IL-1 β , IL-4 and IL-10 in blood serum; 3) ultrasound (US) examination of the thyroid gland. The obtained data were compared with those of healthy people.

RESULTS: The group of patients with the nephrotic variant of GN in 50% of cases showed a decrease of the level of free T4 with the increase of TSH level, 26.7% showed a moderate increase of TSH at unchanged concentrations of free T4 and free T3. In patients with the urinary variant of GN, the thyroid status did not differ from that in healthy patients, and the cytokine profile was characterized by a simultaneous increase in the content of the proinflammatory cytokine IL-1 β and the anti-inflammatory cytokine IL-10. The group of patients with the hypertonic variant of GN in 82% of cases showed an isolated increase in TSH content. In the group of patients with a mixed variant of GN, changes in thyroid indices were predominant, combined with a large variability in the level of IL-1 β production.

CONCLUSIONS: The results of the study indicate the influence of the functional state of the pituitary-thyroid system on the formation of different clinical variants of GN, which depends mainly on the level of production of the anti-inflammatory cytokine IL-10.

KEYWORDS: *thyroid status; glomerulonephritis; cytokines; euthyroid sick syndrome*

ОБОСНОВАНИЕ

Гломерулонефриты (ГН) – группа различных по этиологии и морфологической картине заболеваний почек, в основе которых лежит иммуновоспалительное поражение преимущественно клубочков. В зависимости от морфологических изменений ГН делят на 2 основные группы – пролиферативные и непролиферативные ГН. В группу пролиферативных ГН входят: диффузный эндокапиллярный ГН, экстракапиллярный ГН с образованием полулуний, мембранозно-пролиферативный ГН (МПГН), мезангиопролиферативный ГН (МезПГН). Группа непролиферативных ГН в англоязычной литературе позиционируется как нефропатии, к которым относят нефропатию с минимальными изменениями (НПМИ), мембранозную нефропатию (МНП) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Данные морфологические формы ГН могут иметь различные клинические проявления, не зависящие ни от этиологии, ни от морфологических особенностей поражения клубочков. Выделяют 4 варианта клинического течения ГН: нефротический, гипертонический, смешанный (триадная развернутая форма ГН при остром течении заболевания) и латентный (мочевой вариант, или ГН с изолированным мочевым синдромом) [1]. Достаточно полно охарактеризованы механизмы формирования отдельных синдромов ГН – нефротического, нефритического, сочетания которых в различной вариации наблюдаются при различных клинических вариантах ГН. Однако не описаны факторы, оказывающие определяющее влияние на формирование клинического варианта ГН. Мы обратили внимание на имеющиеся в литературе сведения об ассоциации нефротического синдрома с гипопункцией щитовидной железы [2]. С другой стороны, известны данные о влиянии провоспалительных цитокинов на показатели тиреоидного статуса [3]. Мы предположили, что состояние функционирования щитовидной железы может влиять на развитие не только нефротического синдрома, но и других синдромов ГН. С целью проверки данной гипотезы нами проведено исследование тиреоидного статуса и цитокинового профиля у больных с различными клиническими вариантами ГН.

ЦЕЛЬ

Изучить связь вариантов клинических проявлений ГН с показателями тиреоидного статуса.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Под нашим наблюдением находились больные первичным ГН, пребывавшие на стационарном лечении в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики в 2015–2017 гг. За данный период пролечено 827 пациентов с различными вариантами первичного ГН. В обсервационное одноцентровое одномоментное исследование отобраны 4 группы больных первичным ГН, сопоставимые по возрасту, полу, морфологическим вариантам и продолжительности заболевания. 1-я группа включала больных мочевым вариантом ГН, 2-я – нефротическим, 3-я – гипертоническим и 4-я – смешанным. В качестве контрольной группы использовали когорту практически здоровых лиц.

Критерии соответствия

В исследование отбирали больных обоих полов, находящихся на стационарном лечении, в возрасте от 18 до 65 лет с подтвержденным диагнозом первичного ГН. Диагноз ГН устанавливали на основании результатов клинико-лабораторных, лучевых и гистоморфологических методов исследования. При отборе больных исключали из исследования лиц, имеющих сопутствующие заболевания (желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые, эндокринные, в т.ч. хронический аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет), вторичные ГН в рамках системных аутоиммунных заболеваний, почечную недостаточность (креатинин сыворотки крови выше 200 мкг/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин), возраст больше 65 лет, беременность.

В контрольную группу включали практически здоровых лиц обоего пола от 18 до 65 лет, с нормальными показателями функционального состояния почек и артериального давления, у которых отсутствовали хронические заболевания и указания на острые заболевания в течение последнего месяца.

Условия проведения

В исследование были включены больные, получавшие стационарное лечение в нефрологическом отделении многопрофильного медицинского учреждения – БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, которое обладает возможностями проведения высокотехнологичных методов исследования и лечения больных нефрологического профиля.

Продолжительность исследования

Обследование больных осуществлялось в 2015–2017 гг. Анализ полученных данных проводился в 2018 г.

Описание медицинского вмешательства

При обследовании пациентов проводили: сбор анамнеза, жалоб, объективное физикальное обследование, отбор образцов крови и мочи для определения лабораторных показателей, СКФ, чрескожную пункционную нефробиопсию для гистоморфологических анализов нефробиоптатов, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, УЗИ щитовидной железы.

Основной исход исследования

Конечными точками исследования считались количественные показатели тиреоидного статуса у обследованных пациентов: тиреотропный гормон – ТТГ, тироксин свободный (Т4св.), трийодтиронин свободный (Т3св.), антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО).

Дополнительные исходы исследования

Получение данных о корреляционной связи показателей тиреоидного статуса с уровнями циркулирующих в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – интерлейкинов IL-1 β , IL-4 и IL-10.

Анализ в подгруппах

1-я группа включала больных мочевым вариантом ГН, 2-я – нефротическим, 3-я – гипертоническим и 4-я – смешанным. В 1-ю группу отбирали пациентов с отсутствием клинических симптомов ГН, однако имевших изменения в анализах мочи – слабо выраженную протеинурию от 0,03 до 1,5 г в сутки, микрогематурию – 6–30 эритроцитов в поле зрения. Во 2-ю группу включали больных, у которых ГН проявлялся нефротическим синдромом (выраженные отеки, вплоть до анасарки, протеинурия более 3,5 г в сутки, гипопротеинемия ниже 60 г/л, гипоальбуминемия ниже 37 г/л). В состав 3-й группы вошли пациенты, у которых ГН с самого начала заболевания проявлялся артериальной гипертензией (140/80 мм рт.ст. и выше) интермиттирующего или постоянного характера при скудных изменениях в анализах мочи (умеренная протеинурия и гематурия). В 4-ю группу включали больных ГН, объединявшим признаки гипертонического и нефротического вариантов заболевания (артериальная гипертензия, отеки разной степени выраженности, начиная с пастозности лица до анасарки, протеинурия выше 1–2 г в сутки, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия). В ходе отбора пациентов группы были уравновешены по показателям длительности, морфологической картины заболевания,

пола, возраста, социального статуса, наличия вредных привычек у больных.

Методы регистрации исходов

Тиреоидный статус: в сыворотке венозной крови определяли ТТГ, свободные фракции тиреоидных гормонов – Т4св., Т3св., анти-ТПО методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов ООО «НПО «Диагностические системы»» (Нижний Новгород) в соответствии с прилагаемыми к наборам методиками на иммуноферментном анализаторе BioRad Evolis Twin Plus (BioRad, Франция). Диапазоны референсных значений: ТТГ – 0,35–4,0 мМЕ/л, Т4св. – 10,3–24 пмоль/л, Т3св. – 2,6–5,8 пмоль/л, анти-ТПО – до 30 МЕ/мл. С целью получения дополнительной информации о функциональном состоянии гипотазарно-тиреоидной системы вычисляли вспомогательные диагностические индексы: интегральный тиреоидный индекс (ИТИ) = (Т3св.+Т4св.)/ТТГ; индекс прогрессирующей периферической конверсии (ИпПК) = Т4св./Т3св. и индекс Т4св./ТТГ.

Цитокины: определяли уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-4 и IL-10 в сыворотке крови методом ИФА в системе бидетерминантного определения антигена с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента с использованием стандартных наборов (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с методикой производителя тест-наборов на иммуноферментном анализаторе BioRad Evolis Twin Plus (BioRad, Франция).

Этическая экспертиза

Перед началом исследования получали от больных и здоровых лиц добровольное информированное согласие на исследование в письменной форме. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (протокол заседания №3/2 от 30.11.2015).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Полученные в ходе исследования данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ Statistica – v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представляли в формате Me (P₂₅–P₇₅), где Me – медиана, P₂₅–P₇₅ – граница варьирования индивидуальных значений показателей от нижнего до верхнего квартилей в группе исследования. Для оценки различий между 4 группами больных по изучаемым параметрам применяли непараметрический дисперсионный анализ с использованием критерия Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis H-test). При выявлении различий между исследуемыми группами больных проводили апостериорные сравнения с помощью непараметрического метода – критерия Манна–Уитни (p_{m-w}). Различия показателей в группах больных считали достоверными при p_{m-w} < 0,05. Достоверность отличий относительных величин исследовали по критерию χ^2 . Достоверность считалась приемлемой при χ^2 < 0,05. Корреляционный анализ осуществляли по непараметрическому методу Спирмена.

Таблица 1. Состав исследуемых групп больных

Показатели	Группы больных			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	мочевой вариант ГН	нефротический вариант ГН	гипертонический вариант ГН	смешанный вариант ГН
Общее число больных, % (абс.)	100 (30)	100 (30)	100 (28)	100 (28)
Острый ГН, % (абс.)	20 (6)	20 (6)	17 (5)	17 (5)
Хронический ГН, % (абс.)	80 (24)	80 (24)	83 (23)	83 (23)
Мужчины, % (абс.)	57 (17)	60 (18)	57 (16)	57 (16)
Установлен морфологический вариант, % (абс.)	100 (29)	100 (21)	100 (18)	100 (18)
В том числе: МезПГН, % (абс.)	65 (19)	62 (13)	61(11)	67 (12)
МПГН, % (абс.)	10 (3)	19 (4)	17 (3)	11 (2)
МНП, % (абс.)	10 (3)	9,5 (2)	11 (2)	11 (2)
НПМИ, % (абс.)	14 (4)	9,5 (2)	11 (2)	11 (2)
Возраст, годы	33,8±9,1	32,6±8,7	36,6±9,0	33,9±8,9
Продолжительность заболевания, годы	12,4±2,3	6,6±0,8	7,9±5,1	6,1±2,6

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Общее число отобранных в 4 группы исследования больных составило 116 человек, контрольная группа была сформирована из 40 практически здоровых лиц. Длительность заболевания у обследованных составила в среднем $8,1 \pm 6,1$ года. 22 пациента на момент включения в исследование имели дебют ГН. У остальных 94 пациентов наблюдалось обострение хронического ГН. У 86 больных была выполнена диагностическая пункционная нефробиопсия с последующим морфологическим исследованием биоптата для установления морфологической формы ГН. В результате у 55 больных обнаружен МезПГН, у 12 – МПГН, у 9 – МНП и у 10 – НПМИ. В табл. 1 приведены основные демографические и клинические характеристики больных 4 групп исследования. Группы не различались ни по гендерно-возрастным показателям, ни по представленности в каждой группе морфологических вариантов ГН и продолжительности заболевания.

В 1-ю группу были отобраны 30 больных латентным вариантом ГН. У этих пациентов не было субъективных признаков заболевания. Объективные данные были скудными. У преобладающего числа пациентов артериальное давление колебалось в пределах нормальных значений. У 2 пациентов спорадически наблюдалось краткосрочное повышение артериального давления (систолического до 140–146 мм рт. ст., диастолического до 90–96 мм рт. ст.). Отеки не обнаруживались. Протеинурия была незначительной – от 0 до 1,5 г/л. Чаще обнаруживалась микроальбуминурия (0,03–0,3 г/л). Типичным было обнаружение слабовыраженной, непостоянной гематурии (от 1 до 20–40 эритроцитов в поле зрения). Цилиндрурия была представлена гиалиновыми цилиндрами и составляла 1–3 в поле зрения. Канальцевая реабсорбция колебалась в диапазоне 97–100%. Уровень сывороточного креатинина составлял 60–120 мкмоль/л. Значения СКФ, вычисленные по методу Реберга–Тареева, колебались в пределах 65–90 мл/мин. Продолжительность болезни

составляла от 1 месяца до 14 лет. Во 2-ю группу были включены 30 больных нефротическим вариантом ГН. В соответствии с данными анамнеза заболевания отечный синдром у большинства больных возникал и прогрессировал постепенно: в начале появлялись параорбитальные отеки по утрам, отеки лодыжек по вечерам, по мере развития заболевания отеки распространялись на все туловище и приобретали постоянный характер. У 4 больных были выявлены при физикальном и инструментальном исследовании признаки асцита и гидроторакса. Артериальное давление не превышало порог 140/90 мм рт.ст. Протеинурия колебалась у разных пациентов в пределах 3,0–7,0 г/л, гематурия – 4–50 в поле зрения, цилиндрурия – 2–6 в поле зрения, СКФ – 62–85 мл/мин, длительность заболевания – от 1 месяца до 7 лет.

В 3-ю группу вошли 28 больных гипертоническим вариантом ГН. В клинической картине у этих пациентов основным синдромом выступало повышение артериального давления, которое длительное время имело интермиттирующий характер, затем по мере прогрессирования заболевания приобретало постоянный характер. Отеки у преобладающего большинства отсутствовали. Однако у трех больных отмечалась пастозность лица. Патологические изменения в анализах мочи были умеренной степени выраженности: уровень белка в моче составлял менее 0,5 г/л, число цилиндров 2–4 в поле зрения, число эритроцитов 2–50 в поле зрения. Показатели длительности заболевания варьировали от 1 месяца до 13 лет.

В 4-ю группу были отобраны 28 больных смешанным вариантом заболевания. Начало заболевания у большинства больных сопровождалось нарастающей гипертензией, отеками различной степени выраженности – от параорбитальных до массивных, полостных отеков. Изменения в моче проявлялись выраженной протеинурией (больше 2 г/сут), гематурией различной выраженности (от микро- до макрогематурии). Обнаруживались гипоальбуминемия, гиперлипидемия, гиперфибриногенемия. Продолжительность заболевания составляла от 2 месяцев до 9 лет.

Контрольная группа включала 18 женщин, 22 мужчины, средний возраст которых составил $35,8 \pm 8,2$ года. Значения гендерно-возрастных показателей здоровых лиц контрольной группы не различались от соответствующих показателей групп больных ($p > 0,05$ для всех показателей).

Основные результаты исследования

УЗИ щитовидной железы

УЗИ структуры щитовидной железы показало, что частота распространенности органической патологии щитовидной железы при каждом варианте ГН существенно не отличается от таковой в других группах больных и в группе здоровых (табл. 2).

Тиреоидный статус

Во всех группах больных ГН, кроме группы пациентов с мочевым вариантом заболевания, обнаруживалось существенное увеличение лиц с пониженными значениями тиреоидных индексов – ИТИ и Т4св./ТТГ относительно значений здоровых. Помимо этого, в группах пациентов с нефротическим и гипертоническим вариантами заболевания чаще обнаруживали сдвиги индивидуальных значений ТТГ и Т3св. Тиреоидные статусы групп больных нефротическим и смешанным вариантами обобщенно увеличивали частоты снижения уровня Т4св. относительно здоровых (табл. 3). Медианы значений ТТГ, ИТИ, Т4св./ТТГ во всех группах больных ГН, за исключением мочевого (латентного) варианта, отличались от значений контрольной

Таблица 2. Сравнительный анализ частоты распространенности органической патологии щитовидной железы у больных гломерулонефритом и здоровых лиц

Эхографическая картина щитовидной железы	Здоровые	Группы больных			
		мочевой вариант ГН	нефротический вариант ГН	гипертонический вариант ГН	смешанный вариант ГН
Всего, % (абс.)	100 (40)	100 (30)	100 (30)	100 (28)	100 (28)
Отсутствие патологии, % (абс.)	60 (24)	63,3 (19)	60 (18)	57,2 (16)	60,6 (17)
Узловой зоб, % (абс.)	15 (6)	16,6 (5)	20 (6)	21,4 (6)	14,4 (4)
Диффузный зоб, % (абс.)	25 (10)	20,1 (6)	20 (6)	21,4 (6)	25,0 (7)

Таблица 3. Частоты изменения показателей тиреоидного статуса относительно значений здоровых лиц при различных вариантах гломерулонефрита

Показатель тиреоидного статуса		Группы больных			
		мочевой вариант ГН, % (абс.)	нефротический вариант ГН, % (абс.)	гипертонический вариант ГН, % (абс.)	смешанный вариант ГН, % (абс.)
ТТГ	Увеличение	13,3 (4)	76,7 (23)***	85,7 (24)***	7,1 (2)
	Снижение	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Норма	86,6 (26)	56,6 (17)	14,3 (4)	92,9 (26)
Т4св.	Увеличение	3,3 (1)	0 (0)	3,6 (1)	0 (0)
	Снижение	3,3 (1)	50 (15)***	3,6 (1)	25 (7)***
	Норма	93,4 (28)	50 (15)	92,8 (26)	75 (21)
Т3св.	Увеличение	6,7 (2)	50 (15)	25 (7)***	7,1 (2)
	Снижение	6,7 (2)	23,3 (7)*	10,7 (3)	3,6 (1)
	Норма	86,6 (26)	26,7 (8)	64,3 (18)	89,3 (25)
(Т3св.+ Т4св.)/ ТТГ	Увеличение	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Снижение	13,3 (4)	76,7 (23)***	35,7 (10)***	25 (7) *
	Норма	86,6 (26)	23,3 (7)	64,3 (18)	75 (21)
Т4св./Т3св.	Увеличение	6,6 (2)	6,7 (2)	25 (7)***	0 (0)
	Снижение	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7,1 (2)
	Норма	(28)	93,3(28)	75 (21)	92,9 (26)
Т4св./ТТГ	Увеличение	6,6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Снижение	3,3 (1)	76,7 (23)***	75 (21)***	25 (7)***
	Норма	90,1 (27)	23,3 (7)	25 (7)	75 (21)

Примечания: * – $\chi^2 < 0,05$; *** – $\chi^2 < 0,001$ – степени достоверности отличий показателей больных ГН относительно значений здоровых лиц.

Таблица 4. Показатели тиреоидного статуса при различных вариантах гломерулонефрита

Показатель, ед. измерения	Группы больных					P _{m-w}
	Здоровые n=40	мочевой вариант ГН (n=30)	нефротический вариант ГН (n=30)	гипертониче- ский вариант ГН (n=28)	смешанный вариант ГН (n=28)	
	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	
1	2	3	4	5	6	7
ТТГ, мМЕ/л	1,9 (0,4–2,8)	2,2 (1,2–3,7)	5,4*** (3,2–7,1)	3,4* (3,2–4,2)	2,5* (2,0–4,1)	^{3,4} =0,007 ^{3,5} =0,001
Анти-ТПО, МЕ/мл	2,3 (0–28,0)	1,26 (0,06–2,12)	2,06 (0,04–180)	2,08 (0,04–14,5)	4,1 (0,19–26,0)	NS
T4св., пмоль/л	17,5 (12,0–22,1)	16,1 (13,6–20,5)	12,6** (10,5–16,8)	17,8 (14,5–20,2)	13,8* (12,4–15,7)	NS
T3св., пмоль/л	4,9 (3,2–7,2)	4,2 (3,2–8,9)	7,5 (3,5–13,6)	4,3 (3,4–9,6)	3,5 (3,1–6,9)	NS
(T3св.+ T4св.)/ТТГ	11,2 (7,04–27,21)	9,4 (7,1–14,9)	4,5*** (3,4–6,8)	6,9*** (5,3–8,6)	6,6*** (4,9–8,7)	^{3,4} =0,022
T4св./T3св.	3,4 (1,37–4,43)	3,5 (2,7–4,9)	2,7 (0,8–4,7)	4,0* (2,3–5,2)	3,3 (3,1–3,9)	NS
T4св./ТТГ	9,0 (6,1–10,7)	7,5 (5,2–11,7)	2,6*** (1,4–5,6)	5,1*** (4,3–6,1)	5,8*** (5,2–7,3)	^{3,4} =0,021 ^{3,5} =0,028

Примечание. * – p_{m-w} < 0,05; ** – p_{m-w} < 0,01; *** – p_{m-w} < 0,001 – степени достоверности отличий показателей больных ГН относительно значений здоровых лиц по критерию Манна–Уитни.

ной группы (табл. 4). Уровни T4св. были ниже значений контрольной группы у больных нефротическим и смешанным вариантами заболевания. Медиана значений T4св./T3св. оказалась выше значений здоровых лиц у больных гипертоническим вариантом ГН.

Дисперсионный анализ с использованием Н-критерия Краскела–Уоллиса выявил различия в зависимости от клинического варианта ГН в значениях ТТГ (H=9,2; p=0,026), T4св./ТТГ (H=9,9; p=0,018) и ИТИ (H=8,9; p=0,029). Между группами больных мочевым и нефротическим ГН были различия по всем трем показателям – ТТГ, T4св./ТТГ и ИТИ (см. табл. 4). Между группами пациентов с мочевым вариантом ГН и гипертоническим вариантом выявлялись различия в значениях ТТГ и T4св./ТТГ.

Корреляционные связи показателей тиреоидного статуса

Корреляционный анализ позволил установить существование при ГН корреляционных взаимоотношений между показателями гипофизарно-тиреоидной системы и цитокинового статуса больных (табл. 5). В выявленных корреляционных связях чаще участвовал уровень про-тивовоспалительного цитокина IL-10, который коррелировал отрицательно с уровнем ТТГ, положительно с содержанием T4св. и ИТИ. Уровень провоспалительного цитокина IL-1β имел отрицательные связи с показателями ИТИ и содержания T4св. Обращает внимание тот факт, что лишь один показатель тиреоидного статуса – T4св. имел корреляционные связи с общеклиническими

Таблица 5. Статистически значимые корреляционные связи показателей тиреоидного статуса с лабораторными параметрами крови и мочи

Показатель тиреоидного статуса	Лабораторный показатель	r _s	P _{rs}
ТТГ	IL-10	-0,43	0,004
	IL-1β	-0,34	0,001
	IL-10	0,51	0,002
	C-реактивный белок	-0,56	0,001
	Число палочкоядерных нейтрофилов, %	-0,51	0,002
	Креатинин сывороточный	-0,36	0,001
	Эритроциты крови	0,35	0,001
	Белок мочи	-0,37	0,001
T4св.	Удельный вес мочи	0,34	0,001
	IL-1β	-0,64	0,001
	IL-10	0,57	0,001
(T3св.+T4св.)/ТТГ	IL-1β	-0,64	0,001
	IL-10	0,57	0,001

Примечание. rs – коэффициент корреляции по Спирмену.

и биохимическими лабораторными показателями крови и мочи.

Дополнительные результаты исследования

Цитокиновый статус

Уровни цитокинов у больных ГН во всех 4 изучаемых группах существенно отличались от референсных значений (табл. 6). Кроме того, обнаруживалось межгрупповое различие по уровню IL-10, о чем свидетельствовал результат дисперсионного анализа по H-критерию Краскала–Уоллиса ($H=12,2$; $p=0,006$). Уровень IL-10 был ниже в группах больных нефротоксическим и гипертоническим вариантами ГН по сравнению с таковым в группе пациентов с мочевым вариантом.

Нежелательные явления

В ходе проведенного исследования нежелательные явления не наблюдались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного исследования демонстрируют существенные отличия показателей тиреоидного статуса и цитокинового профиля у больных ГН по сравнению с таковыми у здоровых лиц. Кроме того, при ГН обнаруживались межгрупповые различия в ряде показателей тиреоидного статуса и уровнях IL-10.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время детально исследованы и описаны в литературе иммунологические механизмы патогенеза ГН, однако до сих пор мало известно о механизмах формирования клинических вариантов ГН – нефротического, гипертонического, смешанного и латентного (мочевого). В этой связи наше внимание привлекли литературные данные о способности тиреоидных гормонов оказывать влияние на развитие и функции почек [4, 5, 6]. При обследовании больных первичным гипотиреозом обнаружено повышение уровня креатинина в крови на фоне снижения СКФ [7]. В свою очередь, функциональное состояние

щитовидной железы зависимо от особенностей продукции про- и противовоспалительных цитокинов. В эксперименте продемонстрировано угнетение продукции тиреоидных гормонов под влиянием провоспалительных цитокинов [8].

Проведенное нами определение уровней гормонов и циркулирующих в крови цитокинов у больных различными вариантами ГН показало, что их распределение в группах исследования отличалось от правильного, в связи с чем были использованы для анализа результатов исследования непараметрические методы статистики. Характер изменений в тиреоидном статусе больных зависел от клинического варианта заболевания.

Мочевой вариант ГН

Тиреоидный статус у больных мочевым вариантом ГН не отличался от такового у здоровых лиц. Умеренное повышение образования основного провоспалительного цитокина – IL-1 β , выявленное у больных данной группы, видимо, нивелируется параллельным повышением продукции противовоспалительного цитокина – IL-10 и не оказывает влияния на состояние гипофизарно-тиреоидной системы. Тиреоидный статус больных с изолированным мочевым синдромом не отличался от здоровых и по тиреоидным индексам, что свидетельствует о сохранении сбалансированности функционирования системы «гипофиз – щитовидная железа» в условиях активации продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Дисперсионный анализ показал, что внутригрупповые различия по значениям ТТГ, ИТИ, Т4с./ТТГ заключались в отличии показателей групп пациентов с нефротическим вариантом и гипертоническим вариантом относительно показателей группы пациентов с мочевым вариантом заболевания. В этой связи тиреоидный статус группы пациентов с изолированным мочевым синдромом служил своего рода эталоном, с которым сравнивали тиреоидные профили других групп больных.

Нефротический вариант ГН

У 50% пациентов с нефротическим вариантом ГН обнаруживалось повышение уровня ТТГ на фоне снижения содержания Т4св. У 26,7% выявлялось умеренное повышение содержания ТТГ при неизмененных

Таблица 6. Уровни цитокинов при различных вариантах гломерулонефрита

Цитокин, пг/мл	Группы больных					P_{m-w}
	Здоровые n=40	мочевой вариант ГН (n=30)	нефротический вариант ГН (n=30)	гипертониче- ский вариант ГН (n=28)	смешанный вариант ГН (n=28)	
	<u>Me</u> ($P_{25}; P_{75}$)	<u>Me</u> ($P_{25}; P_{75}$)	<u>Me</u> ($P_{25}; P_{75}$)	<u>Me</u> ($P_{25}; P_{75}$)	<u>Me</u> ($P_{25}; P_{75}$)	
1	2	3	4	5	6	7
IL-1 β	1,4 (0; 5,1)	12,8*** (1,8; 202)	117,5*** (12,2; 258)	13,8*** (2,9; 173)	25,9*** (1,9; 800)	NS
IL-4	1,4 (0; 3,7)	2,3 (1,9; 4,2)	7,9*** (5,1; 10,8)	4,1 (2,6; 7,1)	8,1*** (5,1; 12)	NS
IL-10	0,1 (0; 0,4)	5,3*** (1,9; 8,9)	2,9*** (1,9; 3,4)	2,7*** (1,8; 5,9)	3,8*** (1,7; 7,9)	$^{3,4}=0,007$; $^{3,5}=0,004$

Примечание. *** – $p_{m-w} < 0,001$ – достоверность отличий показателей у больных ГН относительно значений здоровых лиц по критерию Манна–Уитни.

концентрациях Т4св. и Т3св. Значения ИТИ и Т4св./ТТГ у пациентов с нефротическим ГН были ниже по сравнению с аналогичными показателями у больных латентным вариантом. Значительное уменьшение данных тиреоидных индексов указывает на нарушение реципрокной связи между гипофизом и щитовидной железой: преобладание активности гипофиза, на которую не может реагировать адекватно щитовидная железа. Выявленные изменения в тиреоидном статусе у больных нефротическим вариантом ГН, по всей видимости, несут функциональный характер и являются проявлениями «синдрома эутиреоидной патологии» или «синдрома нетиреоидных заболеваний» (СНТЗ), развивающегося в отсутствие органической патологии щитовидной железы при тяжелых заболеваниях различного происхождения, после травм, хирургических вмешательств и при других заболеваниях и состояниях [9].

Известно об ассоциации развития СНТЗ с продукцией провоспалительных цитокинов – IL- β 1, IL-6, TNF α , IFN γ [8], являющихся, как известно, продуктами активации клеток врожденного иммунитета. По современным представлениям, иммунный ответ развивается в результате узнавания сигнальными рецепторами клеток врожденного иммунитета (макрофаги, дендритные клетки) микробных паттернов и эндогенных веществ, представляющих опасность для организма. Наиболее значимыми среди сигнальных рецепторов являются Toll-подобные рецепторы (TLR). Предполагают, что TLR играют важную роль в обеспечении связи между иммунной системой и эндокринными органами [10]. Оказалось, что эти рецепторы экспрессируются не только на клетках врожденного иммунитета, как полагали ранее, но и на клетках гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, тиреоцитах, мезангиальных клетках почек и др. [11]. В эксперименте показано, что при стимуляции клеток щитовидной железы такими микробными паттернами, как вирусная РНК и бактериальный полисахарид, происходит выраженная экспрессия на тиреоцитах генов TLR3 и TLR4 соответственно, а также – ряда хемокинов и цитокинов [12]. Параллельно индукции образования провоспалительных цитокинов в ответ на активацию TLR происходит снижение экспрессии матричной РНК (мРНК) тиреоглобулина, рецептора ТТГ и дейодиназы [13].

В целом для группы больных нефротическим ГН было характерно повышение уровня ТТГ по сравнению с показателями группы как здоровых, так и пациентов с мочевым вариантом ГН. Повышение уровня ТТГ, коррелировавшего отрицательно с уровнем циркулирующего в крови противовоспалительного IL-10, сочеталось со снижением уровня последнего и повышенным уровнем провоспалительного цитокина – IL-1 β . Близки к нашим данным результаты исследования Marchiori R. и соавт., обнаруживших у больных аутоиммунным тиреоидитом с низкими уровнями тиреоидных гормонов повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, INF- γ и TNF α) на фоне снижения IL-10 [3]. В условиях снижения продукции IL-10 проявляется отрицательное влияние на функции щитовидной железы провоспалительных цитокинов, способных блокировать, как это было показано ранее, транскрипцию генов внутреннего мембранного белка, обеспечивающего активный транспорт йодидов в тиреоциты, а также уменьшать рост тиреоцитов, организацию йодидов, синтез тиреоглобулина

и снижать выработку тиреоидных гормонов [8, 14]. Можно полагать, что Т4 положительно влияет на клубочковую (фильтрационную) функцию почек, о чем свидетельствует обнаруженная нами отрицательная корреляционная связь уровня свободной фракции данного гормона с содержанием в крови креатинина. В наших исследованиях уровень Т4св. положительно коррелировал с числом эритроцитов в крови. Т4 обладает антипротеинурическим эффектом (обнаружена отрицательная связь уровня Т4св. с концентрацией белка в моче) и положительным влиянием на концентрационную функцию почек (прямая связь уровня Т4св. с удельным весом мочи). Снижение содержания тиреоидных гормонов, наблюдаемое у половины больных нефротическим вариантом ГН, видимо, обуславливает снижение СКФ. Известно, что в условиях снижения уровней тиреоидных гормонов возникают структурные изменения в клубочках (утолщение базальной мембраны клубочков, пролиферация мезангиального матрикса), вызывающие нарушение фильтрационной функции клубочков, а также уменьшается сердечный выброс и увеличивается величина периферического сопротивления кровотоку, снижается почечный кровоток [5, 6]. Показано, что низкие уровни тиреоидных гормонов, даже в пределах нормального, эутиреоидного диапазона, отрицательно влияют на фильтрационную функцию почек [4]. При снижении содержания тиреоидных гормонов повышается чувствительность собирательных трубочек к антидиуретическому гормону (АДГ), в результате повышается реабсорбция воды. Снижение уровней тиреоидных гормонов обуславливает повышение проницаемости клубочкового фильтра для протеинов [15]. В итоге к повышенной проницаемости клубочков и протеинурии, вызванной основным патогенетическим фактором ГН – иммунокомплексным повреждением клубочков [16], добавляются обусловленные снижением тиреоидных гормонов: снижение клубочковой фильтрации, нарушение реабсорбции воды, повышенная чувствительность почек к АДГ, что приводит к задержке жидкости, развитию отеков, являющихся основными клиническими проявлениями нефротического ГН. Guo Q.Y. и соавт. привели доказательства того, что назначение L-тироксина способствует ускорению регрессии нефротического синдрома [17]. Кроме того, в экспериментах показано, что тироксин способен блокировать NF- κ B – сигнальный путь активации макрофагов и индукции цитокинов [18]. Результаты клинических исследований также свидетельствуют о противовоспалительном действии тироксина. Так, терапия L-тироксинами больных гипотиреозом, вызванным аутоиммунным тиреоидитом, обеспечивала достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов и восстановление эутиреоидного состояния [3]. Представленные данные позволяют ожидать повышения эффективности лечения нефротического варианта ГН при включении в существующие схемы его терапии L-тироксина.

Хотя очевидна важная роль цитокинов в развитии патологического процесса в почках и параллельно происходящих изменениях в системе «гипофиз – щитовидная железа», возникает вопрос, не преувеличивается ли значимость цитокинов в развитии изменений в тиреоидном статусе у больных ГН и не упускается ли из поля зрения влияние гломерулярного повреждения на тиреоидный

статус. Повышенная проницаемость почечного фильтра при ГН, вызывающая повышенную экскрецию белков, в том числе тироксинсвязывающего белка, а также тиреоидных гормонов, ТТГ, казалось бы, должна способствовать снижению их содержания в сыворотке крови. Известны исследования, результаты которых подтверждают связь развития гипотиреоза у пациентов с нефротическим синдромом с повышенной экскрецией с мочой белков и тиреоидных гормонов [19, 20]. Между тем в другом крупном когортном исследовании показано, что гипотиреоз ассоциирован не с протеинурией, а с нарушением клубочковой фильтрации [21]. Huang Y. и соавт. обосновали факт отсутствия достоверной корреляции между гипотиреозом и суточной протеинурией у больных с нефротическим синдромом, связанным с идиопатической мембранозной нефропатией [22]. Известно, что тироксинсвязывающий белок, преальбумин и альбумин, частично проникая через клубочковую мембрану, реабсорбируются с помощью мультилигандных рецепторов – мегалина и кубилина в проксимальном отделе канальцев. Т4св. также реабсорбируется в почечных канальцах. Экскретируется лишь Т3св. [23]. Экскреция ТТГ с мочой увеличивается по мере повышения его содержания в сыворотке крови [24]. Мы не обнаружили селективного снижения Т3 св. у исследованных пациентов. Корреляционный анализ не выявил связи уровней тиреоидных гормонов и ТТГ с сывороточным уровнем альбумина. Уровень Т4св. слабо коррелировал по механизму обратной связи с уровнем протеинурии и положительно – с удельным весом мочи. Сильнее были корреляционные связи уровня Т4св. с остро-воспалительными маркерами (IL-1 β , С-реактивный белок, процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови). Все приведенное позволяет думать, что тиреоидный дисбаланс, возникающий при ГН, связан преимущественно с продукцией цитокинов. Нельзя пренебречь влиянием почечной патологии на сывороточный уровень йода, который может модулировать процесс образования тиреоидных гормонов. Из литературных данных известно, что на уровень йода влияет клубочковая фильтрация. При значительном снижении СКФ повышается содержание йода в сыворотке крови [6]. В настоящем исследовании при отборе пациентов в группы исследования мы исключали больных с существенным снижением СКФ, поэтому влиянием почек на содержание йода можно пренебречь.

Известные в настоящее время данные литературы и полученные нами результаты не могут дать полного представления о причинно-следственных связях между функциональными нарушениями щитовидной железы и гломерулопатиями. Даже те авторы, которые приписывают основную роль в нарушении тиреоидного статуса при нефротическом синдроме гиперпротеинурии, допускают существование других механизмов взаимосвязи функциональных нарушений щитовидной железы и почек. В частности, Jain D. и соавт. обсуждают возможность иммуноопосредованной сопряженности патологических процессов, происходящих в щитовидной железе и почках при нефротическом синдроме [20]. В своей работе мы затронули лишь одну сторону рассматриваемой проблемы – роль цитокинов в процессах взаимовлияния функционального состояния щитовидной железы и почек при первичном ГН. Полученные нами данные позво-

ляют полагать, что иммунопатологические механизмы, запускающиеся при развитии ГН, повреждают почечные клубочки и одновременно индуцируют изменения в гипоталамико-тиреоидной системе.

Гипертонический вариант ГН

Уровень ТТГ у больных гипертоническим вариантом ГН превышал аналогичный показатель у пациентов с мочевым вариантом заболевания. Анализ индивидуальных значений показателей тиреоидного статуса в группе больных гипертоническим вариантом ГН выявил у 82% больных изолированное повышение содержания ТТГ, что характерно для СНТЗ, развивающегося на фоне инфекционных процессов [25]. В соответствии с данными литературы повышение уровня ТТГ при нормальных значениях тиреоидных гормонов (трактуемое как состояние субклинического гипотиреоза) обуславливает развитие гипергомоцистеинемии [26], ассоциированной с ремоделированием сосудов и развитием реноваскулярной гипертонии [27]. Показано, что в условиях изолированного повышения ТТГ снижается активность флавопротеинметилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – фермента, участвующего в метаболизме гомоцистеина и его реметилировании до метионина, в результате происходит накопление и повышение содержания гомоцистеина [26].

Смешанный вариант ГН

Тиреоидный статус больных при смешанном варианте ГН ни по одному показателю не отличался от такового у пациентов с изолированным мочевым синдромом, однако при этом имел отличия от референсных значений по большинству показателей – ТТГ, Т4св., ИТИ, Т4св./ТТГ. Снижение индексов Т4св./ТТГ и ИТИ свидетельствует о разбалансированности функционирования гипоталамико-тиреоидной оси. Цитокиновый профиль этой группы больных отличался значительным размахом межквартильных значений IL-1 β – от 1,9 до 800 пг/мл. Данный факт свидетельствует о неоднородности группы больных ГН, проявляющимся смешанным вариантом его течения, что подтверждается и разнообразием синдромов у данных пациентов, торпидностью к проводимому лечению и склонностью к неуклонному прогрессированию с развитием почечной недостаточности.

Итак, при всех клинических вариантах первичного ГН, за исключением мочевого варианта, обнаруживались изменения в тиреоидном статусе по типу СНТЗ. Особенно эти проявления последнего были связаны с клиническим вариантом ГН и цитокиновым профилем больных. Медиана первостепенного провоспалительного IL-1 β имела максимальное значение в группе больных нефротическим ГН, однако дисперсионный анализ по критерию Н Краскела–Уоллиса не выявил различий между группами больных по содержанию этого цитокина. При этом выявлялось различие по уровню противовоспалительного цитокина IL-10, продукция которого, как известно, так же, как и у IL-1 β , индуцируется в результате активации TLR в присутствии инфекционных патогенов, но уже по другим сигнальным путям [28]. IL-10 играет решающую роль в предотвращении развития аутоиммунных заболеваний за счет ограничения воспалительных реакций. Нами установлены существенно низкие уровни данного цитокина у больных нефротическим и гипертоническим вариантами относительно показателя группы пациентов с мочевым вариантом заболевания. Уровень IL-10 коррелировал

отрицательно с концентрацией ТТГ и положительно – Т4св. У больных нефротическим ГН фиксировались наивысшие уровни IL-1 β , ТТГ при низких уровнях IL-10 и Т4св. При гипертоническом варианте наблюдалось умеренной выраженности повышение медианы значений IL-1 β на фоне низкого уровня IL-10, при этом преобладало в тиреоидном статусе повышение уровня ТТГ. Для смешанного варианта было характерно наличие выраженного размаха колебаний значений IL-1 β , специфические черты в тиреоидном статусе отсутствовали. Полученные данные свидетельствуют о том, что особенности тиреоидного статуса при различных клинических вариантах ассоциированы в большей степени не с уровнем продукции провоспалительного цитокина, как ожидалось исходя из имеющихся литературных данных, а с уровнем противовоспалительного цитокина IL-10.

Чем определяются особенности цитокинового статуса, ассоциированные с различными клиническими вариантами ГН и влияющие на типы формирования СНТЗ? Скорее всего, генетическими факторами, в частности полиморфизмом генов цитокинов, а возможно и генов TLR. Описаны аллели генов IL-1 β , IL-10, TLR4, определяющие низкий или высокий уровни экспрессии TLR и различные уровни продукции цитокинов в ответ на один и тот же патоген [29].

Ограничения исследования

Авторы полагают, что проведенное исследование имеет определенное ограничение, заключающееся в относительно небольшом объеме выборки для подобного рода исследований, что было связано с трудностью подбора однородных групп пациентов исследования по показателям длительности, морфологической картины заболевания, пола, возраста, социального статуса, наличия вредных привычек у больных. Хотя полученные данные свидетельствуют о том, что клинические проявления ГН зависят от особенностей тиреоидного статуса больных, однако это должно быть подтверждено с использованием более крупной когорты пациентов и многоцентрового исследования. Продолжение исследований в этом направлении имеет важное клиническое значение, открывая перспективы для разработки новых информативных методов прогнозирования различных вариантов клинического течения ГН, а также – для изучения возможности использования тиреотропных препаратов в патогенетическом лечении ГН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенном влиянии на формирование различных клинических вариантов ГН состояния гипотизарно-тиреоидной системы, зависящего, в свою очередь, от уровней продукции цитокинов. В условиях недостаточной продукции противовоспалительного цитокина IL-10 возникают изменения в тиреоидном статусе по типу СНТЗ с низкими уровнями Т3 и Т4 на фоне высокого ТТГ и формируется нефротический вариант ГН. В случае умеренного повышения продукции IL-1 β , уравновешенного параллельным повышением образования противовоспалительного цитокина IL-10, на фоне сбалансированного тиреоидного статуса развивается мочевого (латентный) вариант ГН. Вариант СНТЗ по типу «высокий уровень ТТГ» на фоне низкого уровня продукции IL-10 обуславливает формирование гипертонического варианта заболевания. Полученные данные могут лечь в основу разработки лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать клинический вариант ГН и своевременно определить необходимую схему лечения.

СНТЗ можно рассматривать как один из патогенетических механизмов ГН. Различия в типах СНТЗ, формирующихся при различных вариантах ГН, могут зависеть от генетических факторов – от полиморфизма генов IL-10 и TLR. Перспективы дальнейшего изучения рассматриваемой проблемы связаны с изучением ассоциации различных аллелей генов IL-10 и разных типов TLR у больных первичным ГН с показателями тиреоидного статуса и клиническими проявлениями заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

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

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Л.М. Карзакова; сбор материалов – О.И. Автономова, С.И. Кудряшов, Н.А. Комелягина; анализ полученных данных, написание текста – Л.М. Карзакова, О.И. Автономова, Н.Д. Ухтерова; статистическая обработка данных – С.И. Кудряшов, Н.А. Комелягина; составление плана текста, редакция текста – Л.М. Карзакова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 816 с. [Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii. Ed. by Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 816 p. (In Russ).]
2. Mario F, Pofi R, Gigante A, et al. Hypothyroidism and nephrotic syndrome: why, when and how to treat. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(5):398–403. doi: 10.2174/1570161115999170207114706F.
3. Marchiori R, Pereira L, Naujorks A, et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3.
4. Anderson JL, Gruppen EG, van Tienhoven-Wind L, et al. Glomerular filtration rate is associated with free triiodothyronine in euthyroid subjects: Comparison between various equations to estimate renal function and creatinine clearance. *Eur J Intern Med*. 2018;48:94–99. doi: 10.1016/j.ejim.2017.10.009.
5. Dousdampanis P, Trigka K, Vagenakis G, Fourtounas C. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease. *Int J Artif Organs*. 2014;37(1):1–12. doi: 10.5301/ijao.5000300.
6. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):131–144. doi: 10.1007/s11154-016-9395-7.
7. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):503–515. doi: 10.1530/eje-08-0837.
8. De Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol*. 2015;225(3):R67–81. doi: 10.1530/JOE-15-0133.
9. Gutch M, Kumar S, Gupta KK. Prognostic value of thyroid profile in critical care condition. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(3):387–391. doi: 10.4103/ijem.ijem_20_18.

10. Kanczkowski W, Alexaki VI, Tran N, et al. Hypothalamo-pituitary and immune-dependent adrenal regulation during systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(36):14801–14806. doi: 10.1073/pnas.1313945110.
11. Devarapu SK, Anders HJ. Toll-like receptors in lupus nephritis. *J Biomed Sci*. 2018;25(1):35. doi: 10.1186/s12929-018-0436-2.
12. Harii N, Lewis CJ, Vasko V, et al. Thyrocytes express a functional toll-like receptor 3: overexpression can be induced by viral infection and reversed by phenylmethimazole and is associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Mol Endocrinol*. 2005;19(5):1231–1250. doi: 10.1210/me.2004-0100.
13. Yamazaki K, Suzuki K, Yamada E, et al. Suppression of iodide uptake and thyroid hormone synthesis with stimulation of the type I interferon system by double-stranded ribonucleic acid in cultured human thyroid follicles. *Endocrinology*. 2007;148(7):3226–3235. doi: 10.1210/en.2006-1638.
14. Zygnier W, Gójska-Zygnier O, Bąska P, Długosz E. Low T3 syndrome in canine babesiosis associated with increased serum IL-6 concentration and azotaemia. *Vet Parasitol*. 2015;211(1-2):23–27. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.04.023.
15. Wheatley T, Edwards O. Mild hypothyroidism and oedema: evidence for increased capillary permeability to protein. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18(6):627–635. doi: 10.1111/j.1365-2265.1983.tb00601.x.
16. Шилов Е.М., Карзакова Л.М., Автономова О.И., Кудряшов С.И. Иммунные механизмы развития первичных гломерулонефритов // *Клиническая медицина*. — 2018. — Т.96. — №11. — С. 977–986. [Shilov EM, Karzakova LM, Avtonomova OI, Kudryashov SI. Immune mechanisms of development of primary glomerulonephritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;96(11):977–986. (In Russ).]
17. Guo QY, Zhu QJ, Liu YF, et al. Steroids combined with levothyroxine to treat children with idiopathic nephrotic syndrome: a retrospective single-center study. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):1033–1038. doi: 10.1007/s00467-013-2727-x.
18. Zhu S, Wang Y, Liu H, et al. Thyroxine affects lipopolysaccharide-induced macrophage differentiation and myocardial cell apoptosis via the NF- κ B p65 pathway both in vitro and in vivo. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:2098972. doi: 10.1155/2019/2098972.
19. Di MF, Pofi R, Gigante A, et al. Hypothyroidism and nephrotic syndrome: why, when and how to treat. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(5):398–403. doi: 10.2174/1570161115999170207114706.
20. Jain D, Aggarwal HK, Pavan Kumar YM, Jain P. Evaluation of thyroid dysfunction in patients with nephrotic syndrome. *Med Pharm Rep*. 2019;92(2):139–144. doi: 10.15386/MPR-1091.
21. Chang YC, Chang CH, Yeh YC, et al. Subclinical and overt hypothyroidism is associated with reduced glomerular filtration rate and proteinuria: a large cross-sectional population study. *Sci Rep*. 2018;8(1):2031. doi: 10.1038/s41598-018-19693-4.
22. Huang Y, Feng L, Li X, et al. Clinical observation and analysis of thyroid hormone levels in patients with idiopathic membranous nephropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e19106. doi: 10.1097/MD.00000000000019106.
23. Jung SH, Lee JE, Chung WY. Changes in the thyroid hormone profiles in children with nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr*. 2019;62(3):85–89. doi: 10.3345/kjp.2018.06891.
24. Yoshida K, Sakurada T, Kaise K, et al. Measurement of thyroid stimulating hormone (TSH) in human urine. *Endocrinol Jpn*. 1988;35(5):733–739. doi: 10.1507/endocrj1954.35.733.
25. Яглова Н.В. Синдром нетиреоидных заболеваний при остром бактериальном эндотоксикозе: патогенетические механизмы и методы коррекции // *Вестник РАМН*. — 2013. — №3. — С. 24–32. [Yaglova NV. Non-thyroid disease syndrome in acute bacterial endotoxemia: pathogenetic mechanisms and methods of correction. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(3):24–32. (In Russ).]
26. Morris M, Bostom A, Jacques P, et al. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2001;155(1):195–200. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00537-2.
27. Weber GJ, Pushpakumar S, Tyagi SC, Sen U. Homocysteine and hydrogen sulfide in epigenetic, metabolic and microbiota related renovascular hypertension. *Pharmacol Res*. 2016;113(Pt A):300–312. doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.002.
28. Guven-Maiorov E, Keskin O, Gursoy A, et al. The architecture of the TIR domain signalosome in the toll-like Receptor-4 signaling pathway. *Sci Rep*. 2015;5:13128. doi: 10.1038/srep13128.
29. Dvornikova KA, Bystrova EY, Platonova ON, Churilov LP. Polymorphism of toll-like receptor genes and autoimmune endocrine diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(4):102496. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102496.

Рукопись получена: 09.10.2019. Одобрена к публикации: 06.04.2020. Опубликовано online: 25.07.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Карзакова Луиза Михайловна**, д.м.н., профессор [Louise M. Karzakova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., д. 15 [address: 15 Moskovskii' pr., 428015 Cheboksary, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>; eLibrary SPIN: 5974-2432; e-mail: luizak58@mail.ru

Автономова Ольга Ильинична, к.м.н. [Olga I. Avtonomova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9259-2661>; eLibrary SPIN: 5441-7423; e-mail: olga-aoi@yandex.ru

Кудряшов Сергей Игоревич [Sergey I. Kudryashov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-9425>; eLibrary SPIN: 2884-9339; e-mail: medicpro21@mail.ru

Ухтерова Надежда Димитриевна, к.м.н., доцент [Nadezhda D. Ukhterova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1808-6845>; eLibrary SPIN: 8533-5288; e-mail: 55dd@mail.ru

Комелягина Надежда Анатольевна, к.м.н., доцент [Nadezhda A. Komelyagina, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-4849>; eLibrary SPIN: 8014-5415; e-mail: Comelya76@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Карзакова Л.М., Автономова О.И., Кудряшов С.И., Ухтерова Н.Д., Комелягина Н.А. О связи клинических проявлений гломерулонефрита с особенностями тиреоидного статуса больных // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №2. — С. 13–23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11825>

FOR CITATION:

Karzakova LM, Avtonomova OI, Kudryashov SI, Ukhterova ND, Komelyagina NA. About connection of clinical manifestations of glomerulonephritis with features of the thyroid status of patients. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):13–23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11825>

IGG4-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

© П.О. Румянцев^{1*}, И.Г. Козлов^{2,3}, Е.А. Колпакова¹, О.С. Чухачева, С.В. Корнев³, А.Г. Гончаров³, Е.Ю. Уланова⁴

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

³Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Иммуноглобулин-G4-ассоциированные заболевания (IgG4-A3) – это хроническая иммуноопосредованная патология различных органов локального или системного характера, которая была выделена в самостоятельную нозологическую единицу только в начале XXI в. и характеризуется муароподобным фиброзным воспалением пораженных тканей, их увеличением, а также повышением уровня сывороточного иммуноглобулина G4 (IgG4). Наиболее распространенными проявлениями заболевания являются отек слюнных и слезных желез, лимфаденопатия и аутоиммунный панкреатит 1-го типа (АИП1), однако могут быть вовлечены другие органы (щитовидная железа, глаза, мозговые оболочки, сердце, легкие, почки, аорта, верхние дыхательные пути, брыжейка и др.).

Эффективность лечения IgG4-A3, как и других патологических состояний, определяется в том числе своевременностью диагностики. Однако последний пункт затруднен в силу разнообразия клинических проявлений и довольно изменчивых диагностических критериев. Для преодоления этого барьера необходима постоянная актуализация доказательных знаний и диагностических алгоритмов в рамках данной патологии с привлечением иммунологов, эндокринологов, патологов и специалистов других областей.

В данном обзоре представлены сведения об этиологии, патогенезе, современных методах диагностики и лечения IgG4-ассоциированных заболеваний, а также приведены примеры некоторых проявлений IgG4-A3, с которыми может на практике столкнуться врач-эндокринолог.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммуноглобулин-G4-ассоциированные заболевания, болезнь Микулича, опухоль Кюттнера, тиреоидит Риделя, иммуноглобулин-G4-ассоциированная офтальмопатия, иммуногенез.

IGG4-RELATED DISEASES IN ENDOCRINOLOGY

© Pavel O. Rumyantsev^{1*}, Ivan G. Kozlov^{2,3}, Evgeniya A. Kolpakova¹, Olga S. Chukhacheva, Sergey V. Korenev³, Andrey G. Goncharov³, Elena U. Ulanova⁴

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²D. Rogachev Federal Research and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

³Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

⁴Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Immunoglobulin-G4-related disease (IgG4-RD) is a chronic immunomediated pathology of different organs of local or systemic nature, which has been established as a separate clinical entity in the early 2000s and is characterized by storiform fibroid inflammation of the affected tissues, their increase, and elevated serum immunoglobulin-G4 (IgG4) levels. The most common manifestations of the disease are major salivary and lacrimal gland enlargement, lymphadenopathy and type 1 autoimmune pancreatitis (AIP1), however, other organs may be also involved (the thyroid, eyes, meninges, heart, lungs, kidneys, aorta, upper airways, mesentery, etc.).

The effectiveness of treatment of IgG4-RD, as well as other pathological conditions, is also determined by the timely diagnosis. However, the latter is complicated due to the variety of clinical manifestations and rather variable diagnostic criteria. It is necessary to constantly update the evidence-based knowledge and diagnostic algorithms within this pathology in order to overcome the difficulties, and involve immunologists, endocrinologists, pathologists and specialists in other spheres.

This review provides information about the etiology, pathogenesis, and current methods of diagnosis and treatment of IgG4-related diseases, as well as examples of some manifestations of IgG4-RD that an endocrinologist may face in practice.

KEYWORDS: Immunoglobulin-G4-related diseases, Mikulicz disease, Kuttner tumor, Riedel's thyroiditis, IgG4-related ophthalmic disease, immunogenesis.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ФУНКЦИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Иммуноглобулины являются одними из важнейших факторов гуморального иммунитета и обеспечивают защиту от всех видов патогенов и большинства опухолевых клеток. У человека иммуноглобулины представлены 5 классами (G, M, A, E и D). При первичном контакте иммунокомпетентных клеток с чужеродными антигенами происходит инициация синтеза специфических иммуноглобулинов класса M (IgM), затем под влиянием Т-клеток и цитокинов В-клетки переключаются на синтез иммуноглобулинов класса G (IgG) и других классов. IgG составляют 75% общего количества антител и подразделяются на 4 подкласса (IgG1–IgG4) в зависимости от наличия одного из четырех типов тяжелых цепей ($\gamma 1$ – $\gamma 4$) и уровня содержания в сыворотке. Количественно больше всего антител относится к подклассу IgG1, наименьшее количество – IgG4, составляющие всего 4% относительной концентрации иммуноглобулинов сыворотки крови [1].

В нормальных условиях гуморальный иммунный ответ на большинство антигенов приводит к синтезу антител всех четырех подклассов IgG. Это осложняет понимание роли каждого из подклассов в элиминации антигена из организма. По одной из наиболее вероятных концепций предполагается, что антителенный ответ растянут по времени с постепенным подключением все новых классов и субклассов иммуноглобулинов по мере невозможности эффективной элиминации антигена предыдущими. По этой концепции первичный (острый) ответ на антиген начинается с IgM (многократно подтверждено в эксперименте и клинической практике), затем к нему подключаются IgG3 (и/или IgE). Если элиминации антигена не происходит, активируется синтез IgG1 и IgG2. И, наконец, если и этого недостаточно, начинается продукция IgG4. Считается, что параллельно с переключением субклассов IgG происходит увеличение аффинности антител, за счет чего антитела следующего субкласса обладают преимуществом в связывании антигена, невзирая на их общее количество.

Таким образом, IgG4 является маркером хронизации иммунного ответа или показателем многократности иммунного ответа на один и тот же антиген. Например, возрастание титров IgG4-антител обнаруживается при хронических паразитарных инфекциях, при проведении длительной алергенспецифической терапии пациентам с астмией [2] или при хронических вирусных инфекциях [3].

Точная функция IgG4-антител неизвестна. Из доказанных фактов: IgG4-антитела вырабатываются в основном в ответ на полисахаридные или карбогидратные антигены; часто являются бивалентными и не способны активировать комплемент (что суммарно затрудняет элиминацию антигена из организма с их помощью); проникают через плацентарный барьер (так же, как IgG1 и IgG3); имеют умеренную аффинность к Fc-рецепторам на фагоцитах, причем в основном к субтипу этих рецепторов, обеспечивающему противовоспалительную активность, – очевидно, с клинической точки зрения это должно проявляться в виде снижения симптоматики заболеваний на фоне продолжения патологическо-

го процесса. Данный феномен обусловлен выработкой противовоспалительных цитокинов при соединении IgG4 с Fc-рецепторами на фагоцитах, что будет более подробно описано ниже [4].

IGG4-A3

Многие заболевания человека сопровождаются изменениями сывороточного и тканевого содержания антител. Долгое время аутоиммунные патологические состояния со схожей гистологической картиной, такие как аутоиммунный панкреатит, опухоль Кютнера, тиреоидит Риделя, склерозирующий холангит, ретроперитонеальный фиброз (в т.ч. мультифокальный фибросклероз) и другие (офтальмопатия, псевдоопухоль орбиты, менингит, мастоидит, отит, ларингит, фарингит, ринит, риносинусит, лимфаденит, панкреатит, холангит, пневмония, перикардит, мастит, тубулоинтерстициальный нефрит, простатит, аневризмы и прочее) считались самостоятельными заболеваниями (рис. 1).

Только в последние десятилетия исследователи из центров со всего мира заговорили о схожем патологическом механизме развития данных состояний и возможном синдромальном проявлении одного и того же заболевания, что может принципиально изменить подходы к их диагностике и лечению. Некоторые заболевания, которые прежде связывали с вовлечением одного органа, в настоящее время рассматривают как проявления IgG4-ассоциированных заболеваний (IgG4-A3) [5].

IgG4-A3 были выделены в отдельную группу аутоиммунной патологии лишь в начале XXI в., когда в 2001 г. Намапо и соавт. выявили связь всех перечисленных выше заболеваний с повышенным уровнем продукции IgG4. IgG4-A3 – это хроническая иммуноопосредованная патология различных органов, характеризующаяся муароподобным фиброзным воспалением пораженных тканей, их увеличением (отеком) и обильной инфильтрацией IgG4-положительными плазматическими клетками, а также повышением уровня сывороточного IgG4 [6].

IgG4-A3 часто диагностируют на этапе заметных изменений в органе, нарушения его функции или случайно при проведении биопсии в попытке верифицировать иную патологию. При отсутствии лечения заболевание приводит к фиброзу и необратимому повреждению органов [7]. Наиболее часто IgG4-A3 манифестирует в виде поражения слюнных и слезных желез, лимфаденопатии и аутоиммунного панкреатита 1 типа [8].

ЭТИОЛОГИЯ IGG4-A3

Как и для остальных аутоиммунных заболеваний, этиология IgG4-A3 остается до конца не изученной. Традиционно предполагаются наличие генетической предрасположенности и влияние целого ряда эпигенетических факторов в инициации и дальнейшем развитии заболевания.

Сегодня на основе генетических исследований установлены некоторые изменения в геноме, которые могут создать статистическую вероятность предрасположенности к IgG4-A3 [9]. Это, прежде всего, определенные вариации генов, относящихся к главному комплексу

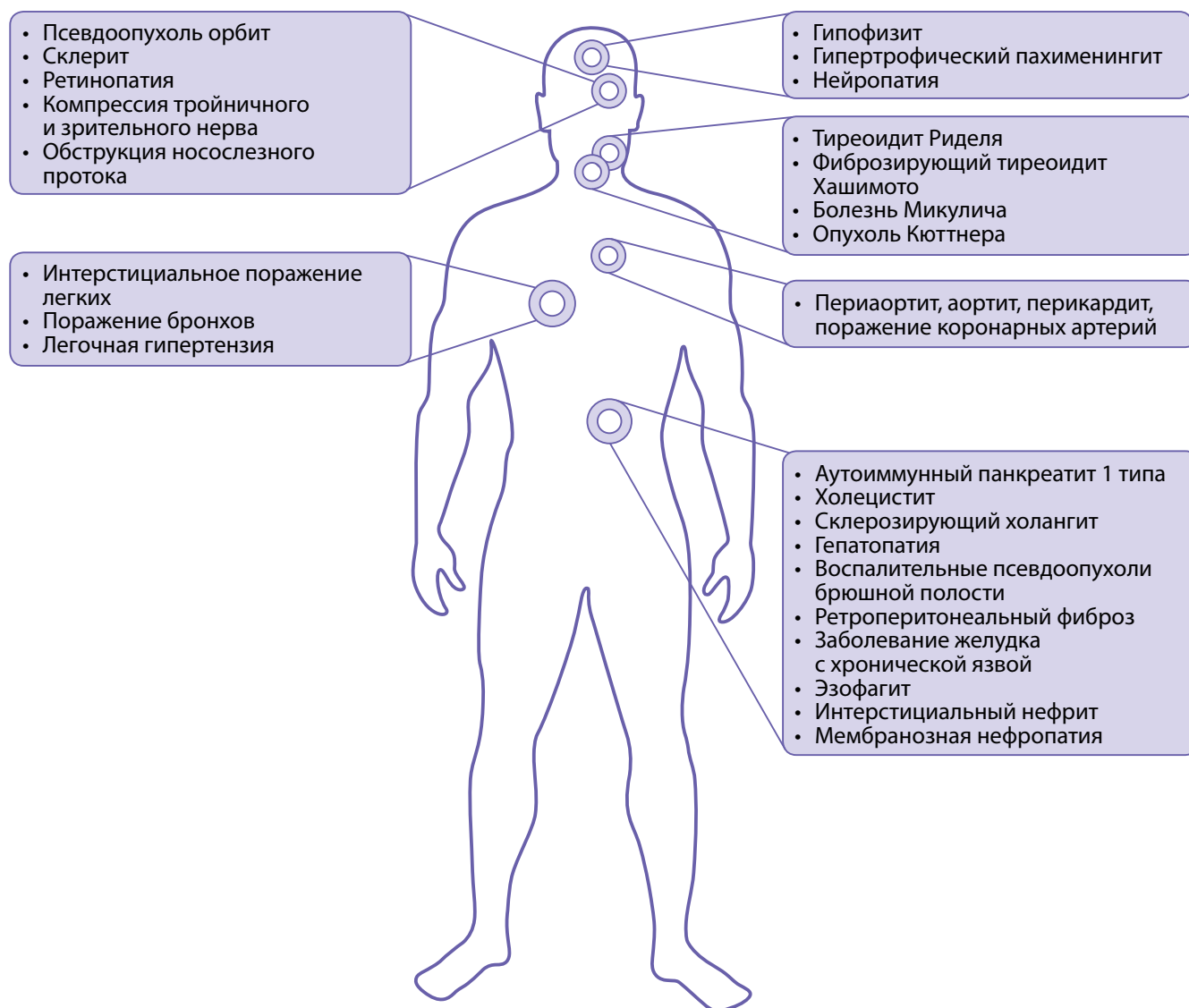


Рисунок 1. Варианты клинической манифестации IgG4-ассоциированных заболеваний.

гистосовместимости (HLA-DR), и мононуклеотидные полиморфизмы значимых генов (SNP). Однако для верификации генетических компонентов заболевания требуются дальнейшие исследования [9].

В связи с низкой практической значимостью определения генетической предрасположенности к неизлечимым заболеваниям в условиях отсутствия рутинных технологий редактирования генома гораздо больший интерес вызывает установление эпигенетических изменений, приводящих к возникновению и прогрессии болезни, в частности, оценка пусковых механизмов патогенеза IgG4-A3 (см. следующий раздел).

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ IGG4-A3

Точный иммунопатогенез IgG4-A3 в настоящее время неизвестен, что может быть обусловлено недостаточными знаниями о функции IgG4 в норме. Однозначно при данных заболеваниях имеются нарушения Т-хелперного (Th) баланса и, в частности, изменения в регулирующих гуморальный ответ Th2. Но остается вопрос: является ли IgG4 «свидетелем» (маркером) или патогенетическим фактором IgG4-A3.

Несмотря на это, исходя из свойств IgG4 и его роли в иммунном ответе на различные антигены, можно сформировать достаточно достоверную гипотезу развития IgG4-A3. Как уже упоминалось, целый ряд характеристик IgG4 делает антитела этого субкласса «особенными» с точки зрения реализации гуморального иммунного ответа. Высокая по сравнению с другими субклассами IgG аффинность к антигену делает IgG4 приоритетным в борьбе за связывание антигена, но дивалентность (практический аналог моновалентности) не позволяет сформировать полноценные иммунные комплексы для элиминации антигена, что способствует его персистенции. Низкая способность связывать и активировать компоненты комплемента – еще один механизм «затягивания» и хронизации иммунного ответа без финальной элиминации причины, его вызывающей, т.е. антигена. И наконец, преимущественное взаимодействие IgG4 с ингибирующими Fc-рецепторами фагоцитов (FcγRIIB), через которые запускается продукция противовоспалительных цитокинов, создает уникальную ситуацию, когда идет патологический процесс без яркой симптоматики, которая обычно заставляет пациента обращаться к врачу. Это приводит, с одной стороны, к поздней

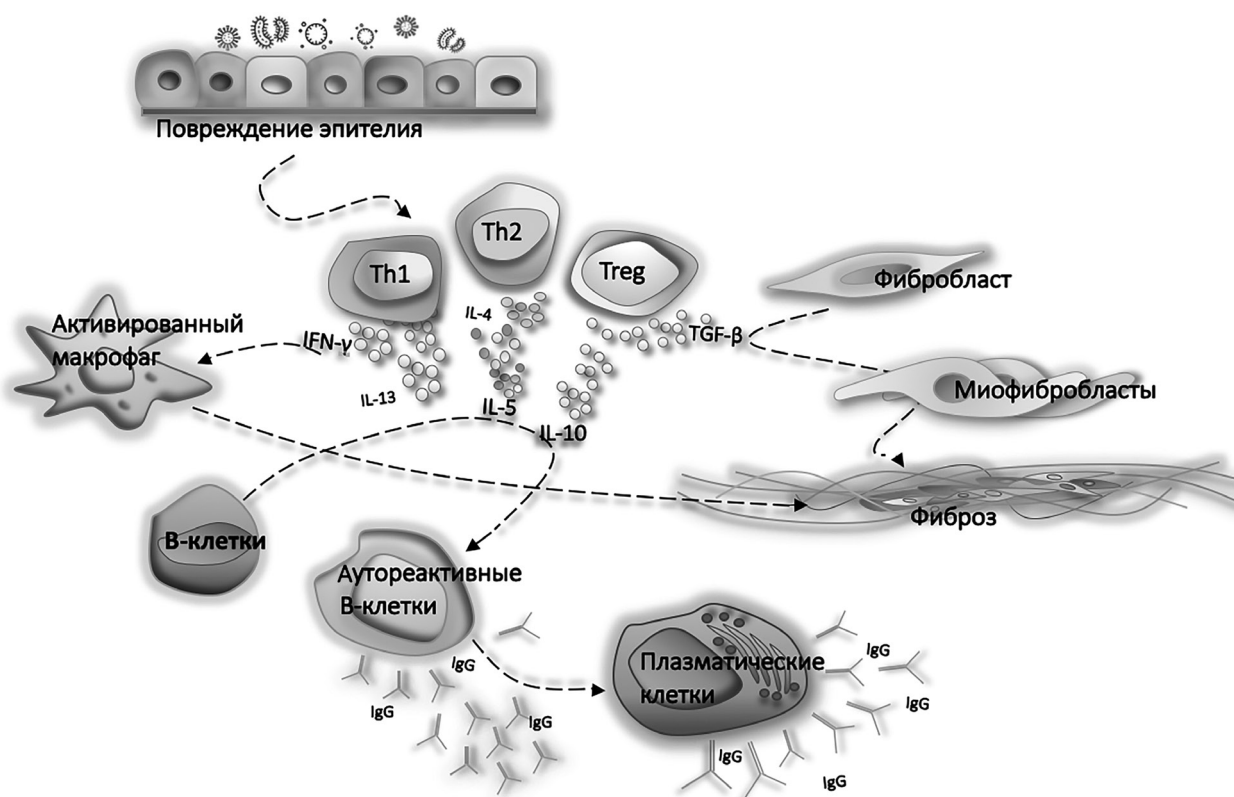


Рисунок 2. Схема иммунопатогенеза IgG4-ассоциированных заболеваний.

Аномальный иммунный ответ на повреждение тканей, аллергены, комменсальные или патогенные микроорганизмы с дисбалансом Th2-ответа, очевидно, является триггером развития IgG4-A3. Одновременно активированные Th1, Th2 и Treg продуцируют IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13, IL-10, IL-21 и TGF- β . Treg продуцируют TGF β -1, который активирует фибробласты и индуцирует дифференцировку эндотелиальных и эпителиальных клеток в миофибробласты, в результате чего развивается фиброз тканей [8]. IL-4 и IL-10 управляют активацией аутореактивных В-клеток с образованием IgG4 и IgE, а также индуцируют дифференцировку и репликацию плазматических клеток в IgG4+. IL-5, IL-13 и TGF- β активируют фибробласты и эозинофилы. IFN- γ также может способствовать активации макрофагов и фиброзированию поврежденных тканей; IgG4- и IgE-антитела могут перекрестно реагировать с аутоантигеном. Активированные аутореактивные Т-клетки могут способствовать формированию зародышевого центра и привлекать все большее количество аутореактивных В-клеток. IFN- γ — интерферон-гамма; IL — интерлейкин; TGF- β — трансформирующий фактор роста-бета; Th — Т-хелпер; Treg — Т-регуляторные клетки.

диагностике локального заболевания, а с другой – к его систематизации и распространению на многие органы и ткани. Вот несколько фактов, подтверждающих данную гипотезу (рис. 2) [10].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Около 1/3 пациентов имеют в анамнезе заболевание atopической природы (бронхиальная астма, аллергический ринит, полипы полости носа, atopический дерматит). В отсутствие atopии в анамнезе у некоторых пациентов могут отмечаться эозинофилия и/или увеличение сывороточного уровня IgE [5, 7, 8]. Клинические симптомы IgG4-A3 представлены достаточно широко, чаще манифестируют в одном или нескольких органах, одновременно или последовательно. Заболевания могут носить подострый или хронический характер, проявлять себя спектром мягких локальных симптомов или массивным поражением тканей и органной недостаточностью. Среди наиболее характерных симптомов манифестации — дисфункция почек, общая слабость, увеличение поднижнечелюстных или околоушных слюнных желез, снижение слуха, жажда. Данная характеристика IgG4-A3 наводит на мысль о том, что симптомы и особенности анамнеза носят весьма и весьма вариабельный характер, а это,

в свою очередь, предъявляет требования к определенному уровню специфичности диагностических методов.

В 2019 г. исследователями США выделены основные четыре фенотипические группы IgG4-A3 [11]. Данные группы предполагают наличие систематизированной структуры, которая может использоваться для уточнения этиологии заболевания, выявления факторов риска и разработки персонализированных стратегий лечения. Наличие фенотипических групп IgG4-A3 способствует ранней диагностике, своевременному назначению патогенетической терапии и, как следствие, минимизации необратимого повреждения органов [11]. Учитывая полиорганную природу IgG4-A3, потенциальное число фенотипических групп составляет порядка нескольких тысяч, но большинство из них не применимы для клинической практики или научных исследований. Приведенные ниже четыре группы отличаются друг от друга распределением пораженных органов, демографических признаков пациента (раса, пол, возраст) и концентрации сывороточного IgG4.

- Группа 1: поражение преимущественно панкреатогепатобилиарной системы. Вероятность поражения поджелудочной железы в данной группе, по данным исследования, составила 87%, желчного пузыря – 55%, печени – 13%.

- Группа 2: ретроперитонеальный фиброз (53%) и/или аортит (22%).
- Группа 3: ограниченное поражение структур головы и шеи по типу неполного синдрома Микулича. Вероятность поражения слезных желез в данной группе составила 60%; подчелюстных желез – 50%, околоушных желез – 22%; орбит – 22%.
- Группа 4: заболевания головы и шеи по схеме, соответствующей синдрому Микулича, а также системному полиорганному поражению. Вероятность поражения околоушной железы в группе 4 составила 49%; поджелудочной железы – 46%; легких – 39%; почек – 36%; вероятность поражения орбит <1%.

Что касается половозрастных характеристик данных групп, доля пациентов женского пола была значительно выше в группе 3 (76%) по сравнению с группами 1, 2 и 4, где данный показатель был гораздо ниже и составил 21%, 26% и 22% соответственно [11]. Средний возраст при постановке диагноза был меньше в группе 3 (55 лет) по сравнению с другими тремя группами (58 лет – в группе 2 и 63 года – в группах 1 и 4) [11]. Расовое распределение также различалось по группам. Доля азиатских пациентов в группах 3 (67%) и 4 (52%) была значительно выше, чем

в группах 1 (37%) и 2 (25%) [11]. Пациенты в группе 4 имели самые высокие концентрации IgG4 в сыворотке крови (медиана составила 1170 (интерквартильный размах (IQR) 520–2178) мг/дл), за которыми следовала группа 3 (445 (183–888) мг/дл) и группа 1 (316 (147–622) мг/дл); в группе 2 наблюдались самые низкие концентрации IgG4 в сыворотке крови (178 (63–322) мг/дл) [11].

ДИАГНОСТИКА

В 2011 г. Umehara и соавт. предложили критерии диагностики IgG4-A3 для практического использования [12] (рис. 3). Однако в силу неспецифичности симптомов и изменений оцениваемых параметров диагностика IgG4-A3 должна базироваться на комплексном анализе клинических симптомов, лабораторных признаков, результатов гистологического исследования и данных визуализирующих методов.

При лабораторном обследовании пациентов с IgG4-A3 обычно выявляется повышение уровня IgG4, но концентрация его не может быть использована в качестве единственного диагностического критерия в силу низкой специфичности. В настоящее время обсуждается

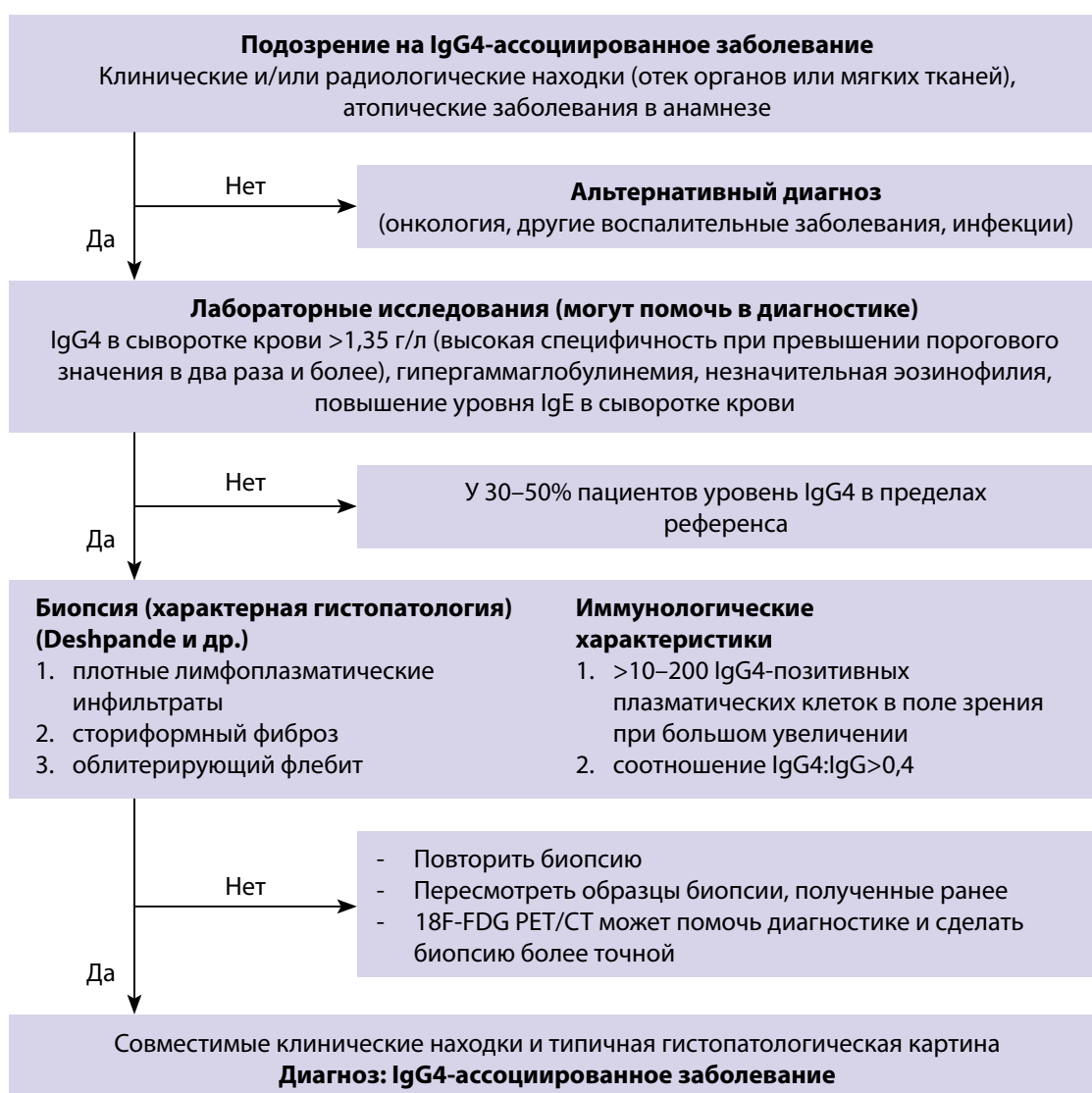


Рисунок 3. Алгоритм диагностики IgG4-ассоциированных заболеваний (Umehara и др.) [11]

возможность определения плазмобластов в качестве маркера заболевания, а золотым стандартом в диагностике IgG4-A3 является биопсия с последующим описанием гистопатологической картины [13].

В 2019 г. при совместных усилиях специалистов Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR) были разработаны и протестированы классификационные критерии IgG4-A3 с максимально возможной специфичностью при сохранении умеренно высокой чувствительности [14]. Классификационные критерии ACR и EULAR базируются на оценке серологических исследований крови, клинической картины, гистологического исследования пораженных органов и особенностей топического диагноза по данным полученных результатов лучевой диагностики [14]. Ценность разработанного набора критериев заключается в возможности постановки диагноза IgG4-A3 на основании проведенного исследования даже без выполнения биопсии пораженных органов при достижении достаточного количества баллов [14]. Предварительная оценка в 20 баллов и более определена как точка отсчета, при которой клинический случай соответствует критериям постановки IgG4-A3 (специфичность 97,8%, чувствительность 82,0%) [14].

Лабораторные исследования и клеточные маркеры в диагностике IgG4-A3

В связи с гетерогенностью исследований, направленных на изучение IgG4-A3, определение перечня необходимых параметров и их пороговых значений в диагностике этой патологии затруднено. Основные биомаркеры, характерные для IgG4-A3, представлены на рис. 4. Наиболее интересными представляются серологические параметры, а также маркеры фиброза. По различным данным, пороговое значение IgG4 в пределах 1,35–1,44 г/л в сыворотке крови обладает чувствительностью 87,2–97,0% и специфичностью 79,6–82,6% в диагностике IgG4-A3 [15, 16]. В одном из исследований было показано, что повышение порогового значения IgG4 до 2,8 г/л увеличивает специфичность исследования до 96,2% и снижает чувствительность до 56,9% [17]. Также информативно соотношение IgG4-положительных плазматических клеток и IgG-положительных плазматических клеток. Диагностический потенциал имеют сывороточные и тканевые уровни IgG4 и IgG2 [18]. Растворимый рецептор IL-2, определяемый в сыворотке (sIL-2R), в перспективе может стать маркером,

отражающим активность заболевания и ответ на лечение, однако имеющиеся данные ограничены малой выборкой. Поэтому требуются дальнейшие проспективные исследования для подтверждения чувствительности и специфичности sIL-2R в диагностике IgG4-A3 [18].

Поскольку основным компонентом IgG4-A3 является фиброзное воспаление, то логично предположить, что маркеры фиброза могут оказать помощь в диагностике данной патологии. По некоторым данным, сывороточный уровень лиганда СС-хемокина 18 (CCL18) был значительно выше у пациентов с IgG4-A3, чем в контрольной группе, а также прямо коррелировал с количеством пораженных органов, активностью заболевания, уровнем sIL2R [19], инфильтрацией тканей M2-макрофагами и степенью фиброза [20]. Кроме того, есть данные о повышении сывороточного уровня ламинина 511-E8 у пациентов с IgG4-A3 по сравнению с контрольной группой [21], а галектин-3, прохибитин и аннексин A11 могут принимать участие в патофизиологических процессах при IgG4-A3 [19].

Клеточным маркером воспалительного фиброза могут являться M2-макрофаги, следовательно, и связанные с ними цитокины (IL-33, IL-10, CCL18) [19]. В силу выраженных фиброзно-воспалительных изменений повышение уровня циркулирующих плазмобластов может рассматриваться в качестве одного из маркеров данной группы заболеваний (чувствительность 95%, специфичность 82%) [22, 23] и предиктора прогноза успешности терапии [24]. CD4+ цитотоксические Т-лимфоциты коррелируют с активностью заболевания и с количеством очагов поражения [24].

Биопсия

В настоящее время золотым стандартом диагностики IgG4-A3 являются данные биопсии [5]. Диагностика IgG4-A3 базируется на гистопатологической картине в вовлеченных органах, которая должна соответствовать следующим критериям:

1. наличие плотных лимфоплазматических инфильтратов;
2. сториформный фиброз;
3. облитерирующий флебит;
4. эозинофильная инфильтрация [5, 25].

Важным этапом изучения биоптата является проведение иммуногистохимического исследования, в ходе которого определяется соотношение IgG4+/IgG+ и количество клеток IgG4+/белков, способствующих гиперплазии (hpf) [14].

Общеклинический анализ крови	Биохимический анализ крови	Серологические исследования	Клеточные маркеры	Молекулярная визуализация
↑ СРБ ↑ СОЭ тромбоцитоз эозинофилия ↓ гемоглобина ↓ эритроцитов	↑ CCL-18 сывороточный диамин 511-E8 галектин 3 прохибитин аннексин A11 IL33 IL10	↑ IgE IgG4 >1,35 г/л IgG2 >5,3 г/л антинуклеарные антитела ревматоидный фактор гипокомplementемия (↓ C3)	↑ κПК соотношение клеток IgG4/IgG >0,4 sIL-2R ↑ M2-макрофаги ↑ циркулирующих плазмобластов ↑ CD4 ⁺ Т-лимфоцитов	ПЭТ/КТ с 18F-FDG, 68Ga-FAPI

Рисунок 4. Предполагаемые биомаркеры IgG4-A3

Молекулярная визуализация в диагностике IgG4-A3

Весьма интересны перспективы диагностики IgG4-A3 с позиции молекулярной визуализации. На первых порах она заключалась в применении 18F-ФДГ ПЭТ/КТ (фтордезоксиглюкозы, меченной радиоактивным изотопом фтора-18, позитронно-эмиссионной (ПЭТ) и компьютерной томографии (КТ)), что давало свои плоды: это позволяло определять локализацию участков воспаления, оценивать распространение заболевания, принимать решение относительно биопсии и использовалось при мониторинге ответа на терапию.

Однако в последнее время появились сообщения о более информативном визуализирующем исследовании в рамках IgG4-A3, а именно 68Ga-FAPI ПЭТ/КТ (ингибитор белка-активатора фибробластов, меченный радиоизотопом галлия-68 ПЭТ/КТ) [26, 27].

В августе 2019 г. опубликован опыт визуализации IgG4-A3 при помощи 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и 68Ga-FAPI ПЭТ/КТ. У пациента с титром IgG4 в сыворотке крови 11 300 мг/л (при референсном интервале 80–1400 мг/л) по данным 18F-ФДГ ПЭТ/КТ выявлены участки накопления ФДГ в лимфоузлах шеи и средостения и в правом легком; также участки с повышенным накоплением ФДГ выявлялись в околоушной железе и подчелюстной железе. По данным 68Ga-FAPI ПЭТ/КТ выявлено интенсивное накопление радиофармпрепарата в тех же участках, что и по данным 18F-ФДГ ПЭТ/КТ, но дополнительно обнаружены участки накопления в поджелудочной железе [28]. Это делает 68Ga-FAPI более специфичным в отношении визуализации очагов IgG4-A3, что, вероятно, обусловлено выраженностью фиброзного компонента [28].

IGG4-A3 В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА

IgG4-ассоциированные дакриoadенит и сиалоаденит

В настоящее время болезнь Микулича (БМ) и хронический склерозирующий сиалоаденит (опухоль Кюттнера) определены как часть спектра IgG4-A3. Для болезни Микулича характерно двустороннее симметричное поражение слезных и всех групп слюнных желез вследствие массивной лимфоплазмочитарной инфильтрации без нарушения их функции. Болеют в основном женщины среднего возраста. В отличие от других заболеваний, входящих в IgG4-A3, при БМ никогда не формируется фиброз [29].

Опухоль Кюттнера является IgG4-ассоциированным сиалоаденитом и поражает одну или обе поднижнечелюстные железы [30]. Характеризуется прогрессирующим перидуктальным фиброзом, формированием лимфоидных фолликулов, расширением протоков с массивной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, атрофией ацинусов [29].

Патология щитовидной железы (тиреоидит Риделя, фиброзирующий аутоиммунный тиреоидит)

Тиреоидит Риделя (ТР) – крайне редкое, медленно прогрессирующее воспалительное заболевание щитовидной железы, при котором одна или обе доли увеличиваются и замещаются соединительной тканью, что сопровождается компрессией соседних структур шеи; фиброзирование часто распространяется за пределы капсулы щитовидной железы и поражает соседние органы [7]. Обычно зоб твердый, так называемой «каменистой плотности», и спаянный

с окружающими тканями. Пациентов беспокоят одышка, осиплость голоса, затруднение дыхания и глотания [8].

Для большинства пациентов с ТР характерен эутиреоз. Нарушение функции щитовидной железы происходит из-за обширного замещения железистой ткани нефункционирующей соединительной тканью [7]. В таком случае чаще всего выявляется гипотиреоз с повышенными титрами антител к тиреоглобулину (АТ ТГ) и тиреопероксидазе (АТ ТПО). По данным обзора 185 пациентов с ТР из Cleveland Clinic выявлено, что у 64% наблюдался эутиреоз, у 32% – гипотиреоз и у 4% – тиреотоксикоз [7].

Кроме ТР, в спектре IgG4-A3 рассматриваются и другие патологии щитовидной железы, а именно фиброзирующий аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото, АИТ) и болезнь Грейвса. Чаще встречается у молодых мужчин со значительно повышенным уровнем АТ ТГ и АТ ТПО. По данным ультразвукового исследования характерна пониженная эхогенность ткани щитовидной железы [6]. У пациентов с IgG4-опосредованным АИТ наблюдают более высокий риск развития гипотиреоза и значительное увеличение щитовидной железы, что часто служит показанием к тиреоидэктомии [5].

IgG4-ассоциированная офтальмопатия (IgG4-AO)

IgG4-AO имеет тенденцию к появлению безболезненного экзофтальма и диплопии. Характеризуется рецидивирующим течением, и чаще всего демонстрируется сочетанное с IgG4-AO двустороннее увеличение слезных желез. Как IgG4-AO, так и не связанные с IgG4 идиопатические орбитальные воспалительные заболевания обычно отвечают на терапию глюкокортикоидами. Тем не менее частота рецидивов после прекращения приема глюкокортикоидов, как правило, выше у IgG4-AO (67% против 30%), и рецидив возникает раньше (средний срок развития рецидива – 1 месяц против 5 месяцев) [31].

ТЕРАПИЯ IGG4-A3 СЕГОДНЯ И В ПЕРСПЕКТИВЕ

По данным международного консенсуса по лечению IgG-A3 2015 г., 87% экспертов придерживаются мнения о том, что медикаментозная терапия показана всем пациентам с симптомами активной фазы заболевания, тогда как пациенты с бессимптомным течением не всегда требуют немедленного начала терапии [32]. Тем не менее своевременное начало лечения ведет к более быстрой и полной ремиссии. В качестве препаратов первой линии для индукции ремиссии предлагаются глюкокортикоиды (ГКС) либо их комбинация базовыми противовоспалительными препаратами (БПВП) [30, 32, 33].

В метаанализе 2019 г. рассматривали различные варианты индукции ремиссии у пациентов с IgG4-A3 [34]. Так, комбинация ГКС и БПВП ассоциирована с более высокой вероятностью ремиссии по сравнению с монотерапией ГКС, БПВП и ритуксимабом [34]. В качестве поддерживающей же терапии наибольшей эффективностью обладает ритуксимаб, а наиболее безопасна в плане развития побочных эффектов монотерапия БПВП [34].

Часто в комбинации с ГКС назначают тамоксифен – селективный антагонист эстрогена, который может быть использован в качестве монотерапии (у пациентов с резистентностью к ГКС) или как адъювантная терапия с целью уменьшения дозы ГКС. Данный препарат снижает

экспрессию TGF- β , что может приводить к замедлению фиброзирования ткани. Описано несколько случаев уменьшения очага соединительной ткани и редукции симптомов основного заболевания на фоне терапии тамоксифеном [7]. В клинических обзорах обсуждаются дозы тамоксифена в диапазоне от 10 до 20 мг/сут [8]. При резистентности к терапии ГКС/комбинации ГКС с тамоксифеном или монотерапии тамоксифеном рекомендуется лечение ритуксимабом [7]. Ритуксимаб представляет собой генно-инженерные химерные моноклональные антитела мыши или человека, обладающие специфичностью к CD20-антигену (CD20-АГ), локализованному на поверхности пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов. По структуре ритуксимаб относится к IgG1. Fab-фрагмент ритуксимаба связывается с CD20-АГ на лимфоцитах и при участии Fc-домена инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток [6]. Снижение уровня IgG4 на фоне несущественных изменений других подклассов IgG при терапии ритуксимабом может объясняться тем, что клетки IgG4+ более короткоживущие, чем клетки, экспрессирующие другие подклассы IgG [35]. Антифиброзирующий эффект ритуксимаба может быть обусловлен снижением активности миофибробластов у пациентов с IgG4-A3 [35]. Ритуксимаб представляется многообещающим препаратом для лечения IgG4-A3, особенно случаев, резистентных к другой терапии, и с эпизодами рецидива в анамнезе. При этом базальные уровни IgG4 и IgE в сыворотке крови являются достоверными предикторами рецидива [34].

Оценка продукции интерферона 1 типа (I-IFN) и интерлейкина-33 (I-IFN/IL-33) может быть интересна в качестве терапевтической мишени у пациентов с IgG4-A3, поскольку при данных заболеваниях повышается продукция плазматическими дендритными клетками I-IFN и, как следствие, увеличивается уровень IL-33, играющего важную роль в воспалительных заболеваниях и фиброзе [36].

При отрицательном ответе на консервативную терапию и, как результат, увеличении щитовидной железы

со значительной компрессией трахеи и пищевода проводится оперативное лечение (тиреоидэктомия). При этом частота хирургических осложнений (парез возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз и др.) приближается к 39% случаев, даже в экспертных руках, вследствие плотной спаянности щитовидной железы с окружающими тканями. В таких ситуациях для устранения симптомов компрессии ограничиваются гемитиреоидэктомией или удалением перешейка [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выяснение общих звеньев этиопатогенеза различных заболеваний позволяет существенно улучшить их диагностику и лечение, в перспективе – профилактику. В качестве примера можно рассматривать IgG4-ассоциированные эндокринные заболевания. С использованием специализированных мультимодальных (лабораторных и инструментальных) методов обследования можно быстро и точно установить диагноз, распространенность, клинический прогноз, выбрать оптимальный метод лечения и оценить ответ на него. Необходимыми условиями для этого являются постоянное обновление доказательных знаний и междисциплинарная коммуникация. Необходимы дальнейшие углубленные мультидисциплинарные исследования с целью совершенствования диагностических и лечебных алгоритмов IgG4-A3 с привлечением иммунологов, эндокринологов, патологов, радиологов и других специалистов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Офицеров В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике: метод. пособие. — Кольцово: Вектор-Бест, 2005. — 19 с. [Ofitserov V.I. Podklassy immunoglobulina G: vozmozhnosti ispol'zovaniya v diagnosticheskoy praktike: metod. posobie. Kol'tsovo: Vektor-Best; 2005. 19 p. (In Russ).]
2. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):469–477. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03207.x.
3. Deshmukh TM, Shah RR, Gurav YK, Arankalle VA. Serum immunoglobulin G subclass responses in different phases of hepatitis E virus infection. *J Med Virol*. 2013;85(5):828–832. doi: 10.1002/jmv.23537.
4. Collins AM, Jackson KJ. A temporal model of human IgE and IgG antibody function. *Front Immunol*. 2013;4:235. doi: 10.3389/fimmu.2013.00235.
5. Rotondi M, Carbone A, Coperchini F, et al. Diagnosis of endocrine disease IgG4-related thyroid autoimmune disease. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(5):R175–R183. doi: 10.1530/EJE-18-1024.
6. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Нуралиева Н.Ф. Аутоиммунная IgG4-ассоциированная эндокринная патология // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т.14. — №3. — С. 43–47. [Yukina MYu, Troshina EA, Platonova NM, Nurallieva NF. The autoimmune IgG4 – associated endocrine pathology. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):43–47. (In Russ).] doi: 10.14341/omet2017343-47.
7. Karim AF, Verdijk RM, Guenoun J, et al. An inflammatory condition with different faces: immunoglobulin G4-related disease. *Neth J Med*. 2016;74(3):110–115.
8. Vasaitis L. IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med*. 2016;27:1–9. doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.022.
9. Ishikawa Y, Terao C. Genetic analysis of IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2019;30(1):17–23. doi: 10.1080/14397595.2019.1621000.
10. Morales A, Cignarella A, Jabeen IS, et al. An update on IgG4-related lung disease. *Eur J Intern Med*. 2019;66:18–24. doi: 10.1016/j.ejim.2019.06.010.
11. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):406–412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.
12. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21–30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.
13. Chen H, Lin W, Wang Q, et al. IgG4-related disease in a Chinese cohort: a prospective study. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(1):70–74. doi: 10.3109/03009742.2013.822094.
14. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):77–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
15. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, et al. Cutoff values of serum IgG4 and histopathological IgG4+ plasma cells for diagnosis of patients with IgG4-related disease. *Int J Rheumatol*. 2012;580814. doi: 10.1155/2012/580814.

16. Hao M, Liu M, Fan G, et al. Diagnostic value of serum IgG4 for IgG4-related disease: a PRISMA-compliant systematic review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(21):e3785. doi: 10.1097/MD.00000000000003785.
17. Culver EL, Sadler R, Simpson D, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):733–743. doi: 10.1038/ajg.2016.40.
18. Tang J, Cai S, Ye C, et al. Biomarkers in IgG4-related disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):354–359. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.018.
19. Akiyama M, Yasuoka H, Yoshimoto K, et al. CC-chemokine ligand 18 is a useful biomarker associated with disease activity in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1386–1387. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212110.
20. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, et al. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin Immunol*. 2015;156(1):9–18. doi: 10.1016/j.clim.2014.10.008.
21. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med*. 2018;10(453):eaq0997. doi: 10.1126/scitranslmed.aq0997.
22. Della-Torre E, Rigamonti E, Perugini C, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.004.
23. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-Related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):190–195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
24. Lanzillotta M, Della-Torre E, Milani R, et al. Effects of glucocorticoids on B-cell subpopulations in patients with IgG4-related disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37Suppl 118(3):159–166.
25. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385(9976):1460–1471. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
26. Giesel FL, Heussel CP, Lindner T, et al. FAPI-PET/CT improves staging in a lung cancer patient with cerebral metastasis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(8):1754–1755. doi: 10.1007/s00259-019-04346-z.
27. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 Different kinds of cancer. *J Nucl Med*. 2019;60(6):801–805. doi: 10.2967/jnumed.119.227967.
28. Luo Y, Pan Q, Zhang W. IgG4-related disease revealed by 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2625–2626. doi: 10.1007/s00259-019-04478-2.
29. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М., Насонов Е.Л. IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на «Старые» болезни // *Научно-практическая ревматология*. — 2012. — №5. — С. 64–72. [Sedyshev SKh, Vasiliev VI, Kovrigina AM, Nasonov EL. IgG4-linked systemic disease. Modern outlook on «Old» disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;(5):64–72. (In Russ).]
30. Kurowecki D, Patlas MN, Haider EA, et al. Cross-sectional pictorial review of IgG4-related disease. *Br J Radiol*. 2019;92(1103):20190448. doi: 10.1259/bjr.20190448.
31. Dean T, Jeffery, Hillary R, Kelly, 40 - IgG4-Related Disease in the Head and Neck, *Neuroradiology*, 2019, Pages 308-317, ISBN 9780323445498, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44549-8.00040-7>.
32. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-Related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1688–1699. doi: 10.1002/art.39132.
33. Ahn C, Kang S, Sa HS. Clinicopathologic features of biopsied lacrimal gland masses in 95 Korean patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(7):1527–1533. doi: 10.1007/s00417-019-04327-w.
34. Omar D, Chen Y, Cong Y, et al. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):718–726. doi: 10.1093/rheumatology/kez380.
35. Сокол Е.В., Васильев В.И. Лечение IgG4-связанного заболевания // *Научно-практическая ревматология*. — 2016. — Т.54. — №3. — С. 352–360. [Sokol EV, Vasilyev VI. Treatment of IgG4-related disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):352–360. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-352-360.
36. Watanabe T, Minaga K, Kamata K, et al. Mechanistic insights into autoimmune pancreatitis and IgG4-Related disease. *Trends Immunol*. 2018;39(11):874–889. doi: 10.1016/j.it.2018.09.005.

Рукопись получена: 26.01.2020. Одобрена к публикации: 30.04.2020. Опубликовано online: 28.07.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Румянцев Павел Олегович**, д.м.н. [Pavel O. Romyantsev, MD, PhD]; адрес: 117036, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11k2, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: pavelrum@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7721-634X; eLibrary SPIN: 7085-7976.

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор [Ivan G. Kozlov, MD, PhD]; e-mail: immunopharmacology@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9694-5687; eLibrary SPIN: 5877-2101.

Колпакова Евгения Александровна, ординатор [Evgenia A. Kolpakova, resident]; e-mail: kolpakova.ev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2283-8958; eLibrary SPIN: 5040-8628.

Чухачева Ольга Сергеевна, врач-эндокринолог [Olga S. Chukhacheva, endocrinologist]; e-mail: ochukhacheva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5675-5419; eLibrary SPIN: 3484-6222.

Корнев Сергей Владимирович, д.м.н., профессор [Sergey S. Korenev, MD, PhD]; e-mail: korenevsv@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2310-0576; eLibrary SPIN: 5257-4476

Гончаров Андрей Геннадьевич, к.м.н. [Andrei G. Goncharov, MD, PhD]; e-mail: agoncharov59@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6967-8838; eLibrary SPIN: 6638-9367.

Уланова Елена Юрьевна, старший преподаватель [Elena U. Goncharov]; e-mail: ulanova.eu@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9331-7933. eLibrary SPIN: 7355-8137

ЦИТИРОВАТЬ:

Румянцев П.О., Чухачева О.С., Козлов И.Г., Колпакова Е.А., Корнев С.В., Гончаров А.Г., Уланова Е.Ю. IgG4-ассоциированные заболевания в эндокринологии // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 24–32. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12285>

TO CITE THIS ARTICLE:

Romyantsev PO, Kozlov IG, Kolpakova EA, Chukhacheva OS, Korenev SV, Goncharov AG, Goncharov EU. IgG4-related diseases in endocrinology. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):24–32. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12285>

АКТИВНОСТЬ NAD- И NAD(P)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

© М.А. Дудина^{1,2}, А.А. Савченко³, С.А. Догадин^{1,2}, И.И. Гвоздев³

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

³Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Регулирующее действие тиреоидных гормонов на метаболизм клеток иммунной системы (активация окислительных процессов, разобщение окислительного фосфорилирования и усиление синтеза белка) зависит от их количества. Изменение активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов при болезни Грейвса может нарушать регуляцию клеточного гомеостаза и предопределять механизмы поддержания аутоиммунного воспаления при рецидивирующем течении заболевания. Точная роль и место NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в развитии и поддержании иммунной реакции при болезни Грейвса остаются недостаточно исследованными.

ЦЕЛЬ — изучить активность NAD- и NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у больных в дебюте и при рецидиве болезни Грейвса для уточнения механизмов развития и прогрессирования аутоиммунного процесса.

МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое когортное проспективное сплошное наблюдательное открытое контролируемое исследование с оценкой активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у 151 женщины, средний возраст $43,36 \pm 11,06$ года, с верифицированным диагнозом болезни Грейвса и клинической картиной тиреотоксикоза, из них у 64 (42,38%) с впервые выявленной болезнью Грейвса и 87 (57,61%) – с рецидивирующим течением заболевания. Все пациентки находились под динамическим наблюдением в эндокринологическом центре КГБУЗ «Краевая клиническая больница» с 2016 по 2019 г. Методом биolumинесценции определялся уровень NAD(P)-зависимых дегидрогеназ. Контрольную группу составили 75 здоровых лиц. Активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов характеризовалась в зависимости от клинического варианта течения заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У больных с впервые выявленной болезнью Грейвса относительно контрольных значений и уровней, выявленных у больных с рецидивирующим течением заболевания, повышается активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и снижается — NADH-зависимой лактатдегидрогеназы. При рецидивирующем течении болезни Грейвса относительно контрольного диапазона в лимфоцитах крови снижается активность лактатдегидрогеназы и NAD(P)-зависимой изоцитратдегидрогеназы. В этой же группе больных относительно значений, установленных у пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса, понижается активность глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ) и NADH-зависимой глутаматдегидрогеназы. У больных с впервые выявленной болезнью Грейвса выявляются две положительные связи: между уровнем свТ3 и активностью малатдегидрогеназы ($r=0,90$, $p=0,037$) и между уровнем свТ4 и активностью NAD(P)-зависимой изоцитратдегидрогеназы ($r=0,82$, $p=0,007$). У больных с рецидивом болезни Грейвса выявляются положительные взаимосвязи концентрации тиреотропного гормона с активностью лактатдегидрогеназы ($r=0,73$, $p=0,039$) и малатдегидрогеназы ($r=0,93$, $p=0,002$), а также в паре свТ4 и NAD-зависимой глутаматдегидрогеназы ($r=0,70$, $p=0,036$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Установленные отличия активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у больных в дебюте и при рецидиве болезни Грейвса могут отражать в первом случае реакцию клеток иммунной системы на функционально-регуляторный сигнал при развитии гипертиреоза, а во втором случае — адаптационные изменения при прогрессировании аутоиммунного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Грейвса, иммунопатогенез, тиреостатическая терапия, лимфоциты, внутриклеточный метаболизм, NAD- и NAD(P)-зависимые дегидрогеназы.

THE ACTIVITY OF NAD- AND NAD(P)-DEPENDENT DEHYDROGENASES IN LYMPHOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD IN GRAVES' DISEASE

© Margarita A. Dudina^{1,2}, Andrey A. Savchenko³, Sergey A. Dogadin^{1,2}, Ivan I. Gvozdev³

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

³Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia

BACKGROUND: The regulatory effect of thyroid hormones on the metabolism of the immune system cells (activation of oxidative processes, separation of oxidative phosphorylation and increased protein synthesis) depends on their number. Changes in the activity of intracellular enzymes in Graves' disease (GD) can determine the mechanisms of maintaining autoimmune inflammation in relapse of the disease. The exact role of NAD(P)-dependent dehydrogenases in the development and maintenance of immune response in GD is still poorly investigated.

AIMS: To study the activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases in lymphocytes of peripheral blood in patients with manifestation and relapse of GD to clarify the mechanisms of development and progression of the autoimmune process.

METHODS: A single-center, cohort, prospective, continuous, observational, open-label, controlled trial was conducted to evaluate the lymphocytes NAD(P)-dependent activity in 151 women with GD and hyperthyroidism, mean age 40.7 ± 13.2 , 52 (37.14%), who were on follow-up at the endocrinology center of Krasnoyarsk Regional clinical hospital from 2016 to 2019. The NAD(P)-dependent dehydrogenases activity measured using biochemiluminescence method.

RESULTS: In patients with newly diagnosed of GD, relative to the control values and levels detected in relapse group we observe the increase of G6PDH and decrease of NADH-LDH. In GD relapse group compare to the control range in blood lymphocytes decreases the activity of LDH and NAD(P)-ICDH. In patients with newly diagnosed GD, two positive correlation were found: between fT3 level and MDG activity ($r=0.90$, $p=0.037$), and between fT4 level and NAD(P)-ICDH activity ($r=0.82$, $p=0.007$). In patients with relapse of GD positive relationships between the concentration of TSH and the activity of LDH ($r=0.73$, $p=0.039$), and MDH ($r=0.93$, $p=0.002$), as well as in a pair of fT4 and NADGDH ($r=0.70$, $p=0.036$) were revealed.

CONCLUSION: The established differences in the activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases in peripheral blood lymphocytes in patients with manifestation and relapse of GD can reflect in the first case the response of immune cells to a functional-regulatory signal with the development of hyperthyroidism, and in the second case, adaptive changes with the progression of autoimmune process.

KEYWORDS: Graves' disease, immunopathogenesis, thyrostatic therapy, lymphocytes, intracellular metabolism, NAD - and NAD(P)-dependent dehydrogenases.

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Грейвса является аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, в основе которого лежит образование иммуноглобулинов класса G (TRAb), которые связываются и стимулируют рецептор тиреотропного гормона. Механизмы стимуляции иммунной системы при развитии гипертиреоза аутоиммунного генеза на фоне манифестации болезни Грейвса до сих пор изучены не полностью, но считается, что они носят мультифакторный генез с воздействием как эндогенных, так и экзогенных факторов у генетически предрасположенных индивидуумов [1]. Доказано влияние тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на клетки иммунной системы лимфоидного ряда через их специфические мембранные и ядерные рецепторы [2, 3]. Внутрядерный механизм действия тиреоидных гормонов основан на их способности изменять экспрессию ряда генов, которые определяют различные биохимические процессы и клеточные функции, включая глюконеогенез, липогенез, проведение внутриклеточных сигналов, пролиферацию и апоптоз [4]. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов осуществляются без участия ядерных рецепторов и включают транспорт аминокислот, глюкозы, катионов через плазматическую мембрану клетки; презентацию на клеточной поверхности молекул, принимающих участие в метаболизме и ключевых биохимических процессах, протекающих в цитоплазме [1, 4]. В целом воздействие тиреоидных гормонов стимулирует функцию лимфоцитов, в том числе и при реализации аутоиммунных процессов. Известно, что тиреоидные гормоны активируют аэробное дыхание и внутриклеточный белковый обмен, а также разобщают процесс окислительного фосфорилирования [2, 5]. Учитывая неоднозначность воз-

действия тиреоидных гормонов на клетки иммунной системы, изменение внутриклеточного метаболизма при болезни Грейвса может предопределять механизмы поддержания аутоиммунного процесса, колебания от гипер- к гипотиреозу или развитие стойкого медикаментозного гипотиреоза в процессе тиреостатической терапии, а также спонтанных иммунологических ремиссий [1, 3]. По данным многих авторов, вероятность рецидива тиреотоксикоза при болезни Грейвса после отмены тиреостатических препаратов достигает 60–70% [1, 6, 7], в связи с чем наиболее важным является получение новых данных о механизмах развития и прогрессирования аутоиммунного процесса при болезни Грейвса, а также выявление клинико-иммунологических маркеров для мониторинга и прогнозирования длительной тиреостатической терапии. В качестве исследуемых показателей внутриклеточного обмена лимфоцитов выбраны уровни активности никотинамидадениндинуклеотид- (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат-зависимых (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NAD(P)) дегидрогеназ в связи с тем, что данный класс ферментов осуществляет распределение субстратных потоков по основным метаболическим путям клеток, поддерживая энергетические и пластические процессы [2, 4]. Кроме того, известно, что активность некоторых дегидрогеназ находится под контролем тиреоидных гормонов [8]. Необходимо отметить, что изменение активности основных метаболических процессов (гликолиз, пентозофосфатный цикл, цикл трикарбоновых кислот и др.) в клетках определяется типом функционально-регуляторного сигнала и не зависит от популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов [9]. Это определяется тем, что изменение энергетических и пластических процессов является базовым

как в восприятии сигнала, так и в реализации функциональной активности клеток.

ЦЕЛЬ

Изучить активность NAD- и NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у больных в дебюте и при рецидиве болезни Грейвса для уточнения механизмов развития и прогрессирования аутоиммунного процесса.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое когортное проспективное сплошное наблюдательное открытое контролируемое исследование с участием пациентов с лабораторно подтвержденной болезнью Грейвса.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование были включены женщины с впервые выявленной болезнью Грейвса и рецидивом заболевания, которые находились под динамическим наблюдением в эндокринологическом центре КГБУЗ «Краевая клиническая больница» с 2016 по 2019 г. Диагноз болезни Грейвса был выставлен на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных [6]. Все пациенты были классифицированы по степени выраженности клинических проявлений и гормональных нарушений, соответствующих субклиническому, манифестному или осложненному тиреотоксикозу, а также положительному титру антител к рецептору тиреотропного гормона (референсный интервал $\leq 1,75$ МЕ/л). Рецидив болезни Грейвса подтверждался клинико-anamnestическими данными о достигнутом медикаментозном эутиреозе, подтвержденными нормальным уровнем тиреотропного гормона, свободного тироксина (свТ4) и свободного трийодтиронина (свТ3), продолжительностью не менее 2 мес в сочетании с возобновлением клинической картины тиреотоксикоза на фоне приема поддерживающей дозы тиреостатика.

Критерии не включения. В исследование не были включены пациенты мужского пола; женщины с узловым/многоузловым токсическим зобом, беременные или кормящие грудью в период проведения обследования; случаи сочетания болезни Грейвса с эндокринной офтальмопатией, рецидива болезни Грейвса после лечения радиоактивным йодом, а также пациенты с наличием на момент скрининга и обследования инфекционных и аллергических заболеваний, с диагностированными новообразованиями, системными заболеваниями соединительной ткани, другими эндокринопатиями, установленной гемоглобинопатией.

Критериями не включения в контрольную группу являлись беременность и период лактации, а также заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями и введение профилактических прививок в течение 2 мес, предшествующих иммунологическому и гормональному анализу.

Критерии исключения. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании (отказ от подписания информированного согласия).

Условия проведения

Все клинические, гормональные и инструментальные манипуляции были проведены на базе эндокринологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Красноярск). Биolumинесцентное определение NAD- и NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах осуществлялось в лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера (Красноярск).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2016 по 2019 гг. В исследовании использовалась медицинская документация (амбулаторные карты, форма № 025/у-04; истории болезни стационарного больного, форма № 003/у) пациентов с впервые выявленной или рецидивирующей болезнью Грейвса.

Описание медицинского вмешательства

Материалом для данного исследования являлась венозная кровь из локтевой вены, которую забирали между 8 и 9 ч утра натощак после предварительного голодания в течение не менее 8 и не более 12 ч. Выделение лимфоцитов производили центрифугированием в градиенте плотности фиколл-урографина ($\rho = 1,077$ г/см³) по методу А. Воуит (1968) в модификации Дж.Б. Натвига (1980). Количество выделенных лимфоцитов подсчитывали в камере Горяева. При контроле морфологического состава лейкоцитарных взвесей определялась чистота выхода лимфоцитов, которая составляла не менее 97%. Исследование активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах проведено с помощью биolumинесцентного анализа [10].

Исходы исследования

Основной исход исследования. Основной конечной точкой исследования было установление особенностей активности NAD- и NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови в зависимости от клинических вариантов течения болезни Грейвса (впервые выявленная или рецидив).

Дополнительные исходы исследования. В рамках исследования был проанализирован метаболизм лимфоцитов у больных с рецидивирующим течением болезни Грейвса в аспекте длительного лечения тиреостатическими препаратами.

Методы регистрации исходов

С помощью биolumинесцентного анализа в лимфоцитах периферической крови определяли активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), NAD(P)-зависимой декарбоксилирующей малатдегидрогеназы, NAD- и NADH-зависимой реакции лактатдегидрогеназы, NAD- и NADH-зависимой реакции малатдегидрогеназы, NAD(P)- и NAD(P)H-зависимой глутаматдегидрогеназы, NAD- и NADH-зависимой глутаматдегидрогеназы, NAD- и NAD(P)-зависимых изоцитратдегидрогеназы и глутатионредуктазы. Активность исследуемых дегидрогеназ выражали в ферментатив-

ных единицах ($1E = 1$ мкмоль/мин на 10^4 клеток). Исследование проводили на ферментативном препарате NAD(P) — FMN оксидоредуктаза-люцифераза из *leognathi* (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск). Измерение активности ферментов осуществляли на 36-канальном биохемилюминесцентном анализаторе «БЛМ-3607» («МедБиоТех», Россия). Определение содержания тиреоидных гормонов осуществлялось методом иммунорадиометрического анализа с помощью стандартных тест-наборов производства Immunotech a.s. (Чехия) для тиреотропного гормона (референсные показатели 0,17–4,05 мЕд/л), свТ4 (11,5–23,0 пмоль/л), свТ3 (2,0–5,7 пмоль/л). Уровень аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (референсный интервал $\leq 1,75$ МЕ/л) оценивался иммуноферментным методом («Хема-Медика», Россия). Определение размеров, объема и структуры щитовидной железы проводилось на основании ультразвукового исследования на аппарате Aloka 3500 (Hitachi, Япония) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Объем щитовидной железы рассчитывался по формуле J. Brunn (1981): $[(L \cdot W \cdot T)_{\text{прав}} + (L \cdot W \cdot T)_{\text{лев}}] \cdot 0,479$, где L, W, T — длина, ширина и толщина (мм) правой и левой долей щитовидной железы; 0,479 — коэффициент эллипсоидности.

Анализ в подгруппах

В ходе исследования участники были разделены на две группы в зависимости от клинического варианта течения болезни Грейвса (впервые выявленная и рецидив). Определение активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у больных с впервые выявленной болезнью Грейвса было выполнено до начала медикаментозного лечения тиреостатическими препаратами.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом КГБУЗ «Краевая клиническая больница» от 07 апреля 2016 г. (выписка из протокола № 124) и ФБОУ ВО «КрасГМУ» от 09 ноября 2016 г. (выписка из протокола № 72/2016).

Статистический анализ

Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 1-го и 3-го квартилей ($Q_{25}-Q_{75}$), а также в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения от среднего ($M \pm SD$) в случае нормального распределения признака. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Анализ связи признаков проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование была включена 151 женщина с верифицированным диагнозом болезни Грейвса и клиническими симптомами тиреотоксикоза, средний возраст $43,36 \pm 11,06$ года, из них 64 (42,38%) — с впервые выявленной болезнью Грейвса и 87 (57,61%) — с рецидивом заболевания. Клинико-гормональная характеристика обследуемых лиц представлена в табл. 1. У 16 (10,59%) обследуемых пациентов диагностирован тиреотоксикоз, осложненный пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Таблица 1. Клинико-гормональная характеристика больных болезнью Грейвса по группам, Me ($Q_{25}-Q_{75}$)

Показатели	Контроль n=75	Впервые выявленная болезнь Грейвса n=64	Рецидив болезни Грейвса n=87
	1	2	3
Возраст, лет ($M \pm SD$)	41,52±11,01	43,98±14,22	43,26±12,02
Тиреотропный гормон, мЕд/л	1,18 (0,85–1,61)	0,02 (0,002–0,21) $p=0,001$	0,09 (0,01–0,99) $p=0,001$
свТ4, пмоль/л	15,11 (13,76–15,58)	17,81 (12,53–36,77)	15,81 (10,81–27,11)
свТ3, пмоль/л	1,8 (1,49–2,18)	5,01 (3,83–6,81) $p=0,01$	5,91 (3,65–7,31) $p=0,01$
Антитела к рТТГ, МЕ/л	0,21 (0,0–0,49)	9,51 (5,07–29,11) $p=0,001$	10,31 (7,51–16,81) $p=0,001$
Объем щитовидной железы, мл	7,36 (6,01–9,12)	21,01 (18,72–40,91) $p=0,001$	32,34 (20,71–53,11) $p=0,001$

Примечание. p — статистически достоверные различия с контрольными величинами; свТ4 — свободный тироксин; свТ3 — свободный трийодтиронин; рТТГ — рецептор тиреотропного гормона.

На момент включения в исследование все пациенты с рецидивирующим течением заболевания получали медикаментозное лечение тиамазолом. Минимальная поддерживающая доза препарата при развитии симптоматики тиреотоксикоза и подтвержденного лабораторно рецидива болезни Грейвса — 5 мг, максимальная — 15 мг. Медиана продолжительности медикаментозного лечения в группе больных с рецидивом болезни Грейвса составила 9 (8–11) мес.

В качестве контроля обследовано 75 неродственных, практически здоровых женщин в возрасте от 18 до 50 лет, без отягощенного личного и семейного анамнеза по заболеваниям щитовидной железы, без нарушения функции и с отсутствием структурных изменений щи-

товидной железы при ультразвуковом исследовании на момент включения в исследование.

Основные результаты исследования

При исследовании активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у пациенток с болезнью Грейвса выявлены отличия как относительно контрольного диапазона, так и в зависимости от состояния манифестации или рецидива гипертиреоза аутоиммунного генеза. Установлено, что только у больных с впервые выявленной болезнью Грейвса относительно контрольных значений и уровней группы с рецидивом заболевания повышается активность Г6ФДГ и снижается — NADH-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (табл. 2).

Таблица 2. Активность NAD- и NAD(P)-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в лимфоцитах крови у больных с впервые выявленной болезнью Грейвса и рецидивом заболевания, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатели	Контроль n=75		Впервые выявленная БГ n=64		Рецидив БГ n=87	
	1		2		3	
Г6ФДГ	4,93	(1,11–9,32)	19,39	(12,56–52,21)	3,15	(0,50–10,12)
	-		$p_1 < 0,001$		$p_2 < 0,001$	
ГЗФДГ	0,38	(0,02–1,96)	0,56	(0,08–2,42)	0,28	(0,01–0,91)
	-		-		$p_2 = 0,035$	
ЛДГ	36,78	(11,68–93,37)	17,31	(4,63–73,85)	9,44	(1,00–35,29)
	-		-		$p_1 = 0,028$	
NAD(P)-МДГ	2,71	(0,56–12,92)	7,49	(1,81–17,86)	3,71	(0,28–10,71)
NAD(P)-ГДГ	0,77	(0,14–3,33)	6,56	(1,11–17,22)	4,87	(1,53–14,16)
	-		$p_1 = 0,019$		$p_1 = 0,024$	
NAD(P)-ИЦДГ	23,60	(7,90–50,18)	19,82	(9,07–31,82)	9,02	(6,30–22,01)
	-		-		$p_1 = 0,043$	
МДГ	73,42	(20,45–128,34)	22,56	(11,47–51,46)	12,78	(2,02–20,65)
	-		$p_1 = 0,038$		$p_1 = 0,012$	
NAD-ГДГ	5,03	(0,18–15,15)	3,26	(0,11–22,75)	3,26	(0,12–4,81)
NAD-ИЦДГ	4,12	(0,68–13,98)	2,39	(0,65–13,60)	0,31	(0,01–1,81)
	-		-		$p_1 = 0,009$ $p_2 = 0,014$	
NADH-ЛДГ	56,86	(11,28–162,49)	14,01	(1,76–47,95)	59,37	(29,16–100,81)
	-		$p_1 = 0,037$		$p_2 = 0,046$	
NADH-МДГ	118,83	(32,37–278,51)	64,25	(40,21–70,01)	57,69	(16,76–88,46)
	-		$p_1 = 0,030$		$p_1 = 0,032$	
ГР	9,63	(2,01–33,15)	3,03	(0,33–16,75)	5,37	(1,15–16,28)
NADH-ГДГ	34,75	(2,12–104,82)	69,38	(36,13–78,92)	27,32	(12,90–69,63)
	-		-		$p_2 = 0,043$	
NAD(P)H-ГДГ	49,96	(23,32–126,59)	7,90	(3,02–13,25)	8,36	(3,62–29,18)
	-		$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	

Примечание. p_1 — статистически достоверные различия с контрольными величинами; p_2 — статистически достоверные различия с показателями больных с впервые выявленной болезнью Грейвса; БГ — болезнь Грейвса; Г6ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; ГЗФДГ — глицерол-3-фосфатдегидрогеназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; NAD(P)-МДГ — NAD(P)-зависимая декарбоксилирующая малатдегидрогеназа; NAD(P)-ГДГ — NAD(P)-зависимая глутаматдегидрогеназа; NAD(P)-ИЦДГ — NAD(P)-зависимая изоцитратдегидрогеназа; NADH-ЛДГ — NADH-зависимая реакция лактатдегидрогеназы; NADH-МДГ — NADH-зависимая реакция малатдегидрогеназы; ГР — глутатионредуктаза; NADH-ГДГ — NADH-зависимая реакция глутаматдегидрогеназы; NAD(P)H-ГДГ — NAD(P)H-зависимая глутаматдегидрогеназа.

У больных с рецидивом болезни Грейвса в лимфоцитах периферической крови в 4 раза снижен уровень лактатдегидрогеназы и NAD(P)-зависимых изоцитратдегидрогеназ относительно показателей активности соответствующих ферментов в контрольной группе. При сравнительном анализе активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных с впервые выявленной болезнью Грейвса и рецидивом заболевания было установлено, что только в случае рецидива болезни Грейвса понижается уровень активности ГЗФДГ и NADH-зависимой глутаматдегидрогеназы. При этом активность NAD-зависимых изоцитратдегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных с рецидивом заболевания снижена как относительно контрольных значений, так и уровней, обнаруженных у пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса. Независимо от клинического варианта течения заболевания в лимфоцитах крови при болезни Грейвса понижается активность малатдегидрогеназы, NADH-зависимой реакции малатдегидрогеназы и NAD(P)H-зависимой глутаматдегидрогеназы, а также повышается активность NAD(P)-зависимой глутаматдегидрогеназы.

При проведении корреляционного анализа были установлены взаимосвязи между уровнями тиреоидных гормонов и показателями активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови. В контрольной группе данные взаимосвязи не прослеживались. У больных с впервые выявленной болезнью Грейвса выявлены две положительные корреляции: между уровнем свТ3 и показателем активности малатдегидрогеназы ($r=0,90$, $p=0,037$) и уровнем свТ4 и активностью NAD(P)-зависимой изоцитратдегидрогеназы ($r=0,82$, $p=0,007$). У больных с рецидивом болезни Грейвса выявляются положительные взаимосвязи концентрации тиреотропного гормона с активностью лактатдегидрогеназы ($r=0,73$, $p=0,039$) и малатдегидрогеназы ($r=0,93$, $p=0,002$), а также между уровнем свТ4 и активностью NAD-зависимой глутаматдегидрогеназы ($r=0,70$, $p=0,036$). Кроме того, в этой группе больных также выявляется сильная отрицательная связь сывороточной концентрации свТ4 с активностью ГЗФДГ ($r=-0,98$, $p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе данного сравнительного исследования было показано, что больные с впервые выявленной болезнью Грейвса и рецидивом заболевания на момент диагностики субклинического и манифестного гипертиреоза имеют сопоставимые изменения клинико-гормональных показателей, в том числе и по уровню антител к рецептору тиреотропного гормона. В настоящее время антитела к рецептору тиреотропного гормона являются единственным лабораторным маркером, которому отводится ведущая роль не только в патогенезе болезни Грейвса, но и в прогнозе ремиссии заболевания [1, 6, 7]. Однако в результате проведенного нами исследования было установлено, что уровень аутоантител к рецептору тиреотропного гормона в сыворотке крови больных с рецидивирующим течением заболевания оставался достоверно выше показателей здоровых лиц, несмотря на длительное консервативное лечение тионамидами. Полученные данные свидетельствуют о существовании

более значимых нарушений в системе иммунорегуляции при болезни Грейвса, отражающихся на внутриклеточном метаболизме клеток иммунной системы и, соответственно, готовности лимфоцитов вступать в реакции аутоиммунного ответа, поддерживая механизмы потери толерантности к аутоантигенам щитовидной железы, которые в свою очередь, определяют тяжесть клинического течения заболевания и развитие осложнений тиреотоксикоза.

Исследуемые NAD(P)-зависимые дегидрогеназы локализируются в основных метаболических путях и циклах, тем самым регулируют энергетические и пластические процессы в лимфоцитах. ГЗФДГ является ключевым и инициализирующим ферментом пентозофосфатного цикла, от активности которого зависит уровень синтеза нуклеиновых кислот и NAD(P)H [11]. В свою очередь, NAD(P)H используется во многих реакциях макромолекулярного синтеза и поддержания внутриклеточной антиоксидантной активности [12, 13]. Следовательно, у пациентов с впервые выявленной болезнью Грейвса в лимфоцитах крови повышается интенсивность пентозофосфатного цикла и, соответственно, реакций пластического обмена. Отток субстратов на пентозофосфатный цикл может привести к понижению интенсивности субстратного потока по гликолизу, что у больных с впервые выявленной болезнью Грейвса определяется в виде снижения активности NADH-зависимой реакции лактатдегидрогеназы. У больных с рецидивом болезни Грейвса уровни активности данных ферментов соответствуют контрольному диапазону. В то же время к особенностям метаболизма лимфоцитов у больных с рецидивирующим течением заболевания относится, в частности, понижение активности лактатдегидрогеназы. Активность аэробной реакции лактатдегидрогеназы определяет уровень синтеза пирувата, который может затем транспортироваться в митохондриальный компартмент, где он полностью окисляется в цикле трикарбоновых кислот в процессе аэробного дыхания клеток [2, 14]. В связи с этим у пациентов с рецидивом болезни Грейвса, во-первых, может возрастать уровень лактата, что приводит к изменению функциональной активности клеток [15], и, во-вторых, снижение активности аэробного дыхания также приведет к изменению реактивности лимфоцитов [4]. При этом ингибирование ГЗФДГ также вносит отрицательный вклад в поддержание интенсивности субстратного потока по гликолизу, так как данный фермент осуществляет перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [2]. Снижение интенсивности субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот в лимфоцитах больных с рецидивом болезни Грейвса подтверждается понижением активности NAD-зависимой изоцитратдегидрогеназы — лимитирующего фермента цикла трикарбоновых кислот [2, 16]. При этом снижение активности NAD-зависимой изоцитратдегидрогеназы проявляется совместно с понижением активности NAD(P)-зависимой изоцитратдегидрогеназы — фермента, который частично локализуется в митохондриальном компартменте и поддерживает субстратный поток по циклу трикарбоновых кислот при ингибировании NAD-зависимых оксидоредуктазных реакций [2, 17]. Кроме того, к снижению субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот в лимфоцитах больных

с рецидивом болезни Грейвса может привести и низкая активность NADH-зависимой глутаматдегидрогеназы. Данная ферментативная реакция осуществляет перенос продуктов аминокислотного обмена на реакции цикла трикарбоновых кислот [2].

Общим для двух обследованных групп пациентов с болезнью Грейвса было снижение активности малатдегидрогеназы и NADH-зависимой реакции малатдегидрогеназы, а также разнонаправленное изменение уровней активности NAD(P)- и NAD(P)H-зависимой глутаматдегидрогеназы. Понижение активности NAD- и NADH-зависимых реакций малатдегидрогеназы отражает снижение активности аэробного дыхания [2, 18]. Метаболическая значимость NAD(P)- и NAD(P)H-зависимых реакций глутаматдегидрогеназы определяется субстратным обменом между циклом трикарбоновых кислот и ферментативными процессами аминокислотного обмена. При этом ингибирование NAD(P)H- и повышение активности NAD(P)-зависимой глутаматдегидрогеназы (выявляемое в лимфоцитах при болезни Грейвса) направлено на сохранение интенсивности субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот. Необходимо отметить, что имеются исследования, подтверждающие влияние внутриклеточного обмена глутамата на функциональную активность лимфоцитов [19].

Состояние метаболизма во многом определяет функциональную активность лимфоцитов, в том числе и в реализации аутоиммунных реакций при болезни Грейвса. В то же время сам внутриклеточный обмен лимфоцитов крови находится под гуморальным контролем. Отсутствие взаимосвязей между показателями тиреоидного статуса и активностью NAD(P)-зависимых дегидрогеназ у лиц контрольной группы определяется сбалансированностью внутриклеточных процессов и функционированием гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. При болезни Грейвса происходит смещение в направлении регуляторного влияния гормонов щитовидной железы, вследствие чего и появляются взаимосвязи между уровнями их концентрации и активностью внутриклеточных ферментов лимфоцитов. Так, у больных с впервые выявленной болезнью Грейвса выявляются только положительные связи тиреоидных гормонов с уровнями активности малатдегидрогеназы и NAD(P)-зависимой изоцитратдегидрогеназы, что характеризует стимуляцию преимущественно аэробного дыхания лимфоцитов крови у данной группы пациентов. У больных с ремиссией болезни Грейвса выявляются взаимосвязи уровня тиреотропного гормона с показателем активности NADH-зависимых реакций лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы, а также свТ4 с активностью Г6ФДГ и NADH-зависимой глутаматдегидрогеназы.

Известно, что лимфоциты экспрессируют рецепторы к тиреотропному гормону, поэтому регуляторное влияние на их метаболизм может оказывать и сам тиреотропный гормон, но в то же время выделяют его опосредованное воздействие через гормоны щитовидной железы [19, 20]. Соответственно, у больных с рецидивом болезни Грейвса регуляторное влияние тиреотропного гормона на лимфоциты реализуется в индукции анаэробного гликолиза, что, по-видимому, и проявляется стимуляцией активности анаэробной реакции лактатдегидрогеназы у данной группы пациентов. В клинко-эксперименталь-

ной работе U. Czyzewska и соавт. [8] показано, что введение трийодтиронина (0,5 мг на кг массы тела ежедневно в течение 10 дней) крысам вызывает увеличение активности Г6ФДГ. Подобный эффект выявляется в группе больных с впервые выявленной болезнью Грейвса. Однако у больных с рецидивом болезни Грейвса обнаружена отрицательная взаимосвязь гормонов щитовидной железы с активностью Г6ФДГ при соответствии его уровня контрольному диапазону, что позволяет предположить нарушение механизмов тиреоидной регуляции метаболизма лимфоцитов. Положительная корреляция между уровнем свТ4 и активностью NADH-зависимой глутаматдегидрогеназы также подтверждает регуляторные нарушения, так как характеризует стимуляцию субстратного оттока с циклом трикарбоновых кислот на реакции аминокислотного обмена, что может привести к ингибированию процессов аэробного дыхания лимфоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обследование пациентов с болезнью Грейвса проведено на фоне впервые выявленного заболевания и его рецидива. В обоих случаях охарактеризовано состояние метаболизма лимфоцитов при выраженной активации аутоиммунного процесса. Различие в двух вариантах течения болезни Грейвса заключается в том, что при впервые выявленной болезни Грейвса формируется «классический» органозависимый аутоиммунный процесс, а при рецидиве — вторично активированный процесс, достигнутый при медикаментозном лечении. Вероятно, что при сопоставимом титре аутоантител к рецептору тиреотропного гормона у больных с обоими вариантами течения болезни одного только их присутствия недостаточно для развития и поддержания персистирующих механизмов аутоиммунного воспаления. В то же время в зависимости от характера течения болезни Грейвса выявляются различия в состоянии метаболизма лимфоцитов и его тиреоидной регуляции. Например, такая особенность метаболизма лимфоцитов при впервые выявленной болезнью Грейвса, как повышение интенсивности пластического обмена за счет активации Г6ФДГ, обнаруживается только на фоне ингибирования анаэробного гликолиза. Регуляторное влияние повышенного уровня тиреоидных гормонов у данной группы больных направлено на стимуляцию субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот. У больных с рецидивом болезни Грейвса метаболизм лимфоцитов характеризуется сохранением интенсивности пластических процессов и анаэробного гликолиза на уровне контрольного диапазона, но с более выраженной недостаточностью субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот, чем у лиц с впервые выявленной болезнью Грейвса. В процессы гуморальной регуляции внутриклеточного обмена веществ при рецидиве болезни Грейвса, кроме тиреоидных гормонов, вовлечен и тиреотропный гормон, регуляторное влияние которого направлено на стимуляцию анаэробного гликолиза лимфоцитов. В то же время регуляторное влияние свТ4 на метаболизм лимфоцитов у больных с рецидивом болезни Грейвса нарушено и направлено на ингибирование пластических и аэробных процессов. Установленные отличия активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови

у больных в дебюте и при рецидиве болезни Грейвса могут отражать в первом случае реакцию клеток иммунной системы на функционально-регуляторный сигнал при развитии гипертиреоза, а во втором — адаптационные изменения при прогрессировании аутоиммунного процесса.

Полученные данные могут служить основой для дальнейших иммунологических исследований с целью анализа взаимосвязи потери аутоотолерантности с функциональными и метаболическими характеристиками клеток иммунной системы при болезни Грейвса и их роли в прогнозе ремиссии при длительной тиреостатической терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациентов. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения на-

учных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

Источник финансирования. Исследование и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Концепция и дизайн исследования — С.А. Догадин, А.А. Савченко; сбор и обработка материала — М.А. Дудина, И.И. Гвоздев; биолюминесцентное исследование — И.И. Гвоздев; обсуждение и анализ результатов — М.А. Дудина, А.А. Савченко; статистическая обработка данных — А.А. Савченко; написание текста — М.А. Дудина; редактирование — А.А. Савченко, С.А. Догадин. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- de Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906–918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
- Чиркин А.А., Данченко Е.О. Биохимия. — М.: Медицинская литература, 2010. — 610 с. [Chirkin AA, Danchenko EO. *Biohimia*. Moscow: Medicinskaya literatura; 2010. 610 p. (In Russ).]
- Jara EL, Muñoz-Durango N, Llanos C, et al. Modulating the function of the immune system by thyroid hormones and thyrotropin. *Immunol Lett*. 2017;184:76–83. doi: 10.1016/j.imlet.2017.02.010.
- Alack K, Krüger K, Weiss A, et al. Aerobic endurance training status affects lymphocyte apoptosis sensitivity by induction of molecular genetic adaptations. *Brain Behav Immun*. 2019;75:251–257. doi: 10.1016/j.bbi.2018.10.001.
- Csaba G, Pállinger E. Thyrotropic hormone (TSH) regulation of triiodothyronine (T(3)) concentration in immune cells. *Inflamm Res*. 2009;58(3):151–154. doi: 10.1007/s00011-008-8076-8.
- Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2014. — Т.10. — №3. — С. 8–19. [Troshina EA, Sviridenko NY, Vanushko VE, et al. Russian Association of endocrinologists clinical practice guidelines for thyrotoxicosis diagnosis and treatment. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(3):8–19. (In Russ).] doi: 10.14341/ket201438-19.
- Liu L, Lu H, Liu Y, et al. Predicting relapse of Graves' disease following treatment with antithyroid drugs. *Exp Ther Med*. 2016;11(4):1453–1458. doi: 10.3892/etm.2016.3058.
- Czyzewska U, Tylicki A, Siemieniuk M, Strumilo S. Changes of activity and kinetics of certain liver and heart enzymes of hypothyroid and T(3)-treated rats. *J Physiol Biochem*. 2012;68(3):345–351. doi: 10.1007/s13105-012-0146-2.
- Arts RJ, Joosten LA, Netea MG. Immunometabolic circuits in trained immunity. *Semin Immunol*. 2016;28(5):425–430. doi: 10.1016/j.smim.2016.09.002.
- Савченко А.А. Определение активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофильных гранулоцитах биолюминесцентным методом // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2015. — Т.159. — №5. — С. 656–660. [Savchenko AA. Evaluation of NAD(P)-dependent dehydrogenase activities in neutrophilic granulocytes by the bioluminescent method. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2015;159(5):656–660. (In Russ).]
- Peters AL, van Noorden CJ. Single cell cytochemistry illustrated by the demonstration of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in erythrocytes. *Methods Mol Biol*. 2017;1560:3–13. doi: 10.1007/978-1-4939-6788-9_1.
- Bolin AP, Guerra BA, Nascimento SJ, Otton R. Changes in lymphocyte oxidant/antioxidant parameters after carbonyl and antioxidant exposure. *Int Immunopharmacol*. 2012;14(4):690–697. doi: 10.1016/j.intimp.2012.10.003.
- Georgakouli K, Fatouros IG, Draganidis D, et al. Exercise in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: harmful or harmless? A narrative review. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:8060193. doi: 10.1155/2019/8060193.
- Koukourakis MI, Giatromanolaki A. Warburg effect, lactate dehydrogenase, and radio/chemo-therapy efficacy. *Int J Radiat Biol*. 2019;95(4):408–426. doi: 10.1080/09553002.2018.1490041.
- Bedoyan JK, Hecht L, Zhang S, et al. A novel null mutation in the pyruvate dehydrogenase phosphatase catalytic subunit gene (PDP1) causing pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *JIMD Rep*. 2019;48(1):26–35. doi: https://doi.org/10.1002/jmd2.12054.
- Laurenti G, Tennant DA. Isocitrate dehydrogenase (IDH), succinate dehydrogenase (SDH), fumarate hydratase (FH): three players for one phenotype in cancer? *Biochem Soc Trans*. 2016;44(4):1111–1116. doi: 10.1042/bst20160099.
- Pan JH, Tang J, Redding MC, et al. Hepatic transcriptomics reveals that lipogenesis is a key signaling pathway in isocitrate dehydrogenase 2 deficient mice. *Genes (Basel)*. 2019;10(9). pii: E728. doi: 10.3390/genes10090728.
- Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G, et al. Malate dehydrogenase-2 inhibitor LW6 promotes metabolic adaptations and reduces proliferation and apoptosis in activated human T-cells. *Exp Ther Med*. 2015;10(5):1959–1966. doi: 10.3892/etm.2015.2763.
- Navarro F, Bacurau AV, Pereira GB, et al. Moderate exercise increases the metabolism and immune function of lymphocytes in rats. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(5):1343–1352. doi: 10.1007/s00421-012-2554-y.
- Xu R, Huang F, Zhang S, et al. Thyroid function, body mass index, and metabolic risk markers in euthyroid adults: a cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):58. doi: 10.1186/s12902-019-0383-2.

Рукопись получена: 13.02.2020. Одобрена к публикации: 11.04.2020. Опубликовано online: 26.04.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Дудина Маргарита Андреевна, к.м.н. [**Margarita A. Dudina**, MD, PhD]; адрес: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1 [address: 1 P. Zeleznyaka street, 660022 Krasnoyarsk, Russia]; e-mail: margo85_@bk.ru, SPIN-код: 4854-1926, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2776-927X>

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор [Andrey A. Savchenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: aasavchenko@yandex.ru, SPIN-код: 3132-8260, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5829-672X>

Догadin Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор [Sergey A. Dogadin, MD, PhD, Professor]; e-mail: sadogadin@gmail.com, SPIN-код: 4803-3756, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1709-466X>

Гвоздев Иван Игоревич [Ivan I. Gvozdev, MD]; e-mail: leshman-mult@mail.ru, SPIN-код: 6203-4651, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1041-9871>

ЦИТИРОВАТЬ:

Дудина М.А., Савченко А.А., Догadin С.А., Гвоздев И.И. Активность NAD- и NADP-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови при болезни Грейвса // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №2. — С. 33–41. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12310>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dudina MA, Savchenko AA, Dogadin SA, Gvozdev II. The Activity of NAD- and NAD(P)-Dependent Dehydrogenases in Lymphocytes of Peripheral Blood in Graves' Disease. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):33–41. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12310>

АЛЕКСИТИМИЯ И ЕЕ СВЯЗЬ С РАССТРОЙСТВАМИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ОЖИРЕНИЕМ

© М.А. Берковская*, А.А. Тарасенко, В.В. Фадеев, О.Ю. Гурова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

В настоящей рукописи представлен обзор современной литературы, посвященной взаимосвязи избыточного веса с алекситимией как психологическим фактором, ассоциированным с ожирением, а также роли алекситимии в развитии различных нарушений и расстройств пищевого поведения (РПП). Ожирение является многофакторным заболеванием, важнейшими патогенетическими звеньями развития которого являются особенности образа жизни, а также комплекс генетических, эпигенетических, биологических и психологических факторов, обуславливающих избыточное накопление жира и препятствующих эффективному снижению и удержанию массы тела. Одной из возможных причин увеличения распространенности ожирения среди взрослых является плохое управление эмоциями, что может негативно повлиять на здоровое пищевое поведение и образ жизни.

Обнаружено, что у лиц с избыточным весом и ожирением отмечается высокая распространенность алекситимии, а также показана ее прогностическая роль в развитии РПП. Алекситимия является фактором, который не только предрасполагает к набору массы тела, но и является значимым предиктором неэффективности и преждевременного прекращения программ по лечению ожирения и РПП. Своевременная диагностика и коррекция алекситимического синдрома могут помочь в разработке эффективных стратегий лечения пациентов с ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; избыточный вес; алекситимия; TAS; расстройства пищевого поведения; бариатрическая операция.

ALEXITHYMIA AND ITS RELATION WITH EATING DISORDERS AND OBESITY

© Marina A. Berkovskaya*, Anna A. Tarasenko, Valentin V. Fadeev, Olesya Y. Gurova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

This manuscript provides a review of current literature on the relationship between overweight and alexithymia as a psychological factor associated with obesity, as well as the role of alexithymia in the development of various abnormalities and eating disorders (ED). Obesity is a multifactorial disease, and lifestyle characteristics are the most important pathogenetic links on its development, as well as a complex of genetic, epigenetic, biological and psychological factors that cause accumulation of excessive fat and prevent effective reduction and retention of body weight. One possible reason for the increased prevalence of obesity in adults is poor emotional management, which can affect healthy eating behavior and lifestyle.

It was found that overweight and obese people have a high prevalence of alexithymia, and also the study shows its prognostic role in the development of ED. Alexithymia is a factor that not only predisposes to weight gain, but is also a significant predictor of inefficiency and premature termination of programs for the treatment of obesity and ED. Timely diagnosis and correction of alexithymic syndrome can help in developing the effective treatment strategies for obese patients.

KEYWORDS: obesity; overweight; alexithymia; TAS; eating disorders; bariatric surgery.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ожирение представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, связанное с избыточным накоплением жировой ткани в организме и тесно ассоциированное с сахарным диабетом 2 типа (СД2), сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями, патологией опорно-двигательного аппарата, нарушениями функций репродуктивной системы и др. В настоящее время темпы нарастания распространенности ожирения принимают масштабы пандемии, в связи с чем избыточная масса тела, ожирение и ассоциированные с ними патологии приобрели черты социально значимых заболеваний, особенно в экономически развитых

странах [1]. Еще до последней четверти XX в. частота ожирения в экономически развитых странах была не более 10%, однако впоследствии, в период с 1975 по 2016 гг., распространенность этого заболевания увеличилась более чем в 3 раза [2]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2016 г., во всем мире избыточный вес имели 39% мужчин и 40% женщин, а ожирение – 11% мужчин и 15% женщин [2].

Ожирение рассматривается как многофакторное заболевание, важнейшими причинами развития которого являются особенности образа жизни (питания, физической активности, режима дня, урбанизация и др.), а также комплекс генетических, эпигенетических, биологических и психологических факторов, обуславливающих

избыточное накопление жира и препятствующих эффективному снижению и удержанию массы тела. Отдельное место в структуре причин возникновения ожирения занимают психологические факторы. В настоящее время считается, что в большинстве случаев прогрессирующий и рецидивирующий набор массы тела обусловлен низкой физической активностью в комплексе с разнообразными нарушениями и расстройствами приема пищи, вызывающими переедание [3]. Разделяют клинические формы расстройства пищевого поведения (РПП) – нервная анорексия, нервная булимия, компульсивное переедание, синдром ночной еды, а также множество субклинических вариантов – нарушения пищевого поведения, включая ограничительный, эмоциональный и экстернальный его типы [3]. Нарушения «взаимоотношений с едой» являются не только факторами, способствующими набору массы тела, но также причинами, по которым традиционные методы лечения ожирения могут оказаться неэффективными, замедляя снижение веса или препятствуя ему и обуславливая прогрессирующее, рецидивирующее течение заболевания и его осложнений. В связи с этим определение, выявление и своевременная коррекция психологических характеристик личности, способствующих возникновению и поддержанию РПП, а также ассоциированных с избыточной массой тела и ожирением, могут иметь большое значение в создании эффективных комплексных программ лечения ожирения, повышении приверженности и мотивированности пациентов и профилактике эффекта ускользания и рецидивов заболевания.

Среди разнообразия психологических факторов, влияющих на возникновение и развитие РПП и ассоциированных с ожирением, особого внимания заслуживает изучение алекситимии, учитывая высокую распространенность этого нарушения у лиц с избыточным весом и ожирением, а также его предикторную роль в развитии РПП. Так, K.Wheeler и R.D. Broad рассматривают алекситимию как фактор, предрасполагающий к ожирению и одновременно затрудняющий его лечение [4].

АЛЕКСИТИМИЯ И ЕЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Изначально термин «алекситимия» (от «а» – недостаток, «lexis» – слово, «thimos» – эмоция) был введен П. Сифнеосом в 1969 г. Психопсихиатр рассматривал алекситимию как основное когнитивно-аффективное расстройство, лежащее в основе психосоматических заболеваний. Буквально понятие алекситимии обозначает «отсутствие слов для выражения чувств». По своей сути – это комплекс нарушений, характеризующихся снижением способности человека к дифференциации, вербализации и экспрессии собственных чувств и эмоций. Распространенность клинической алекситимии во взрослой европейской популяции, согласно современным оценкам, составляет около 10% [5].

Обычно в структуре феномена алекситимии выделяют четыре основные характеристики:

1. трудности определения и описания эмоций;
2. трудности различения эмоций и телесных ощущений;
3. бедность фантазии и других проявлений воображения;
4. низкий уровень самосознания, рефлексии — фокусирование в большей степени на внешних событиях, чем на внутренних переживаниях.

По поводу этиологии алекситимии единого мнения не существует.

Одной из теорий ее формирования является недостаточное удовлетворение потребности ребенка в эмоциональном и телесном контакте с матерью в младенчестве и раннем детстве, что ведет к нарушению развития эмоционально-телесной компетентности [6].

Людям с алекситимией крайне затруднительно адекватно дифференцировать и вербализовать собственные чувства и эмоции, которые обрабатываются ими по дезадаптивному пути. Это, в свою очередь, нарушает структурирование и анализ полученного опыта, обуславливает неустойчивость к внешним стрессогенным воздействиям и, по мнению ряда авторов, способствует формированию различного типа зависимостей и психосоматических заболеваний [6].

Вопрос о том, является ли алекситимия чертой личности или состоянием, остается дискуссионным. В ряде исследований продемонстрированы семейный характер алекситимии и наличие определенных генетических полиморфизмов, оказывающих влияние на формирование алекситимических черт в популяции [5], что оправдывает отнесение алекситимии к разряду черт личности. С другой стороны, по данным Ham B.-J. и соавт., высокие показатели алекситимии ассоциированы с определенными полиморфизмами COMT-гена [7]. В ряде продольных исследований указывается на стабильность показателей алекситимии, что может свидетельствовать об отнесенности ее к разряду черт [8]. Однако в недавнем крупном когортном исследовании, являющемся частью проекта «Северная когорта Финляндии 1966 года рождения» (NFBС1966), продемонстрирована значимая изменчивость алекситимических характеристик во времени, ассоциированная, в том числе, с изменениями индекса массы тела (ИМТ) [9]. Кроме того, есть данные о нарастании алекситимии при таких заболеваниях, как рак, что в совокупности обуславливает целесообразность отнесения алекситимии к состояниям. Учитывая вышеизложенное, можно предположить существование врожденной предрасположенности к алекситимии, проявляющейся и усиливающейся под действием неблагоприятных условий развития в детском возрасте, стрессовых внешних факторов или заболеваний [10].

В ряде исследований показано, что алекситимия имеет значимые гендерные различия. Предполагается, что у мужчин алекситимические черты обусловлены влиянием биологических факторов (функционирование полушария), а у женщин, более вероятно, развивается вследствие эмоциональной травмы [11].

Показано, что алекситимия присутствует при целом ряде психических расстройств, таких как депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройства аутистического спектра [12]. Отмечена сильная корреляция алекситимии с симптомами депрессии и тревоги. Кроме того, считается, что алекситимия играет важную роль в формировании РПП, участвуя как в их развитии, так и в поддержании, а также обуславливает плохой прогноз лечения РПП, что делает ее перспективной мишенью для психологической коррекции [12].

Для диагностики и количественной оценки алекситимии в клинической практике наиболее часто

используется Торонтская шкала алекситимии (Toronto Alexithymia Scale, или TAS-20). TAS-20 имеет 3 подшкалы: Трудность идентификации чувств (ТИЧ), трудность описания чувств (ТОЧ) и внешне-ориентированное (экстернальное) мышление (BOM). TAS-20 переведена и валидизирована на многих языках, в том числе в России используется валидизированный в НИИ им. Бехтерева русскоязычный вариант торонтской шкалы – TAS-20-R.

АЛЕКСИТИМИЯ И РАССТРОЙСТВА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

В настоящее время накоплен значительный объем исследований, демонстрирующий четкую ассоциацию алекситимии с различными типами РПП. Показано, что лица с РПП демонстрируют специфический дефицит в выявлении и описании аффективных состояний по сравнению с контрольными группами здоровых людей. Так, например, в обзоре литературы Nowakowski M.E. и соавт., который включал в себя 59 оригинальных статей, опубликованных начиная с 1988 г., продемонстрировано, что у лиц с РПП отмечаются более высокие показатели общей алекситимии, измеренные на основании той или иной версии TAS, а также более высокие баллы по двум из трех факторов: ТИЧ и ТОЧ, но не BOM [14].

Если речь идет об ожирении, необходимо рассматривать РПП, приводящие к увеличению веса.

В метаанализе Westwood H. и соавт. была, кроме того, исследована выраженность алекситимии и ее отдельных составляющих в зависимости от конкретного типа РПП: нервная анорексия, ограничивающий подтип (AN-R); нервная анорексия, подтип Binge-Purge (переедание с элиминирующим поведением в виде вызывания рвоты, AN-BP), нервная булимия (BN) и компульсивное переедание (РПП Binge, BED) [12]. В метаанализ были включены 44 исследования, разделенные на 22 исследования AN, 12 исследований AN-R, 6 исследований AN-BP, 21 исследование BN и 5 исследований BED. Существовали значительные различия между всеми видами РПП и контрольными группами по общему баллу TAS с большими величинами эффекта, за исключением BED, где разница была со средней величиной эффекта. Это указывает на то, что люди по всему спектру РПП испытывают больше трудностей с определением и описанием своих эмоций, чем люди без РПП. Когда отдельные баллы TAS-20 были проанализированы, индивидуумы с AN набрали значительно большее число баллов по всем трем подшкалам, чем здоровые контроли. Тем не менее в исследованиях, где подтип AN был определен как AN-R, а также в исследованиях BN клинические группы набрали значимо более высокие баллы только по подшкалам ТИЧ и ТОЧ (но не BOM). Из-за нехватки данных было невозможно исследовать оценки подшкал у лиц с AN-BP или BED.

Исследования, посвященные изучению BED, как правило, также находят связь между алекситимией и тяжестью проявлений данного типа РПП [15–18]. Например, Carano и коллеги [15] обнаружили, что трудности с выявлением и описанием чувств, измеряемых с помощью TAS-20, предсказывают тяжесть BED. Точно так же пациенты с ожирением, которые соответствовали критериям DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

IV — диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV издания) для BED, имели значительно более высокие общие баллы, а также более высокие баллы по трудностям в идентификации и описании эмоций по сравнению с пациентами с ожирением, которые не соответствовали критериям DSM-IV для BED [16]. Таким образом, по имеющимся в настоящее время данным, в соответствии с паттерном результатов при AN и BN, у людей с BED также наблюдается более высокий уровень алекситимии, особенно в отношении выявления и передачи эмоций.

На сегодняшний день в ограниченном количестве исследований специально изучали потенциальную этиологическую роль алекситимии при РПП, и несколько исследований были направлены на жестокое обращение с детьми и личность. В исследованиях с использованием неклинических выборок студентов жестокое обращение с детьми было косвенно связано с симптомами РПП через его связь с алекситимией и депрессией [19–23]. Например, используя выборку из 406 студентов женского пола, Mazzeo и Espelage [21] обнаружили, что у женщин физическое и эмоциональное насилие и пренебрежение в детском возрасте увеличивают риск депрессии и алекситимии, что, в свою очередь, повышает риск возникновения РПП. Тем не менее эта модель результатов, как представляется, зависит от пола и этнической принадлежности. Например, у мужчин связь между жестоким обращением в детстве и булимическими симптомами, по-видимому, опосредована только депрессией [23]. Кроме того, по-видимому, существуют различия между этническими группами. Mazzeo S.E. и соавт. обнаружили, что связь жестокого обращения в детстве с симптомами РПП была опосредована тревожностью, депрессией и алекситимией, о которых сообщали сами студенты женского пола афроамериканцы и европейцы [20]. Однако только европейская американская выборка женщин имела положительную связь между депрессией и алекситимией.

Marsero S. и соавт. исследовали связь между личностными факторами и алекситимией с развитием РПП [24]. Используя клиническую выборку из 49 пациентов с РПП, они обнаружили, что перфекционизм опосредовал связь между алекситимией и РПП, так что алекситимия увеличивает риск перфекционизма, что, в свою очередь, повышает вероятность развития РПП.

Таким образом, исследования, проведенные на сегодняшний день, показывают, что низкая сплоченность семьи и высокий уровень семейных конфликтов связаны с повышенным риском физического и эмоционального насилия и отсутствия заботы в детстве. В свою очередь, жестокое обращение в детстве увеличивает риск депрессии и алекситимии, что может способствовать развитию РПП. В дополнение к семейным факторам предварительные исследования также указывают на потенциальную роль перфекционизма в опосредовании связи между алекситимией и РПП.

Накопленные на сегодняшний день литературные данные иллюстрируют, что уровни алекситимии как с непрерывной, так и с категориальной точки зрения повышены у людей с РПП по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, люди с РПП имеют определенные затруднения в идентификации и передаче эмоций.

Известно, что алекситимия зачастую тесно ассоциирована с общим дистрессом (т.е. тревогой и депрессией). При этом существует некая неоднозначность в отношении того, является ли алекситимия независимой от общего дистресса. Несмотря на то что некоторые исследования показали, что люди с расстройствами пищевого поведения больше не проявляют признаков алекситимии после того, как уровень настроения нормализуется [25–27], другие работы указывают на то, что люди с РПП продолжают иметь повышенные показатели алекситимии даже на фоне адекватной коррекции дистресса [28–31]. Кроме того, научные данные демонстрируют, что уровни алекситимии снижаются, даже когда уровни депрессии остаются стабильными [30], а фармакотерапия антидепрессантами снижает проявления депрессии, но не алекситимии у людей с высокими уровнями как алекситимии, так и депрессии [31]. Наконец, генетические исследования показали, что у алекситимии есть свой собственный наследственный компонент, который не может быть полностью объяснен депрессией или генетической предрасположенностью к общим расстройствам и психопатологии [32]. Следовательно, хотя данные неоднозначны, это говорит о том, что алекситимия, хотя и в значительной степени связанная с депрессией, является независимой конструкцией, которую необходимо рассматривать отдельно от последней.

АЛЕКСИТИМИЯ И ОЖИРЕНИЕ

В последнее время все большее внимание уделяется взаимосвязи ожирения и алекситимии. Ассоциации между алекситимией и ИМТ были зарегистрированы в разных популяциях. Большая часть этих исследований являются поперечными. Мелкомасштабные исследования «случай-контроль» в шведской и итальянской популяциях показали, что распространенность алекситимии у пациентов с ожирением выше, чем у здоровых людей [33, 34], хотя об этом не сообщается во всех европейских странах [35, 36].

Несмотря на множество данных, доступных у пациентов с РПП, мало что известно о взаимосвязи между «нормальными» межиндивидуальными вариациями в баллах TAS-20 и ИМТ в неклинических когортах. Более того, данные о взаимосвязи между изменениями ИМТ и показателями TAS-20 в течение длительного периода времени достаточно ограничены. Так, в 2018 г. опубликовано исследование Nurul Hanis Ramzi и соавт., посвященное изучению взаимосвязи между ИМТ и алекситимией во взрослой финской взрослой когорте в течение 15-летнего периода [37]. Исследование являлось частью проекта «Северная когорта рождения Финляндии 1966 года» (NFBC1966). В него были включены 3274 человека (62,9% от общей потенциальной популяции, 1396 мужчин и 1878 женщин), для которых были доступны данные ИМТ и TAS-20 (и они не были беременны) в возрасте 31 года (1997 г.; $n=4840$) и в 46 лет (2012 г.; $n=5421$). В исследовании была продемонстрирована значимая положительная ассоциация между ИМТ и TAS-20 (как общим баллом, так и подшкалами) в возрасте 31 года и 46 лет. Участники с клинически значимой алекситимией имели более высокий ИМТ в оба момента времени (31 год: $p=0,001$; 46 лет: $p<0,001$). Была также выявлена связь

между ИМТ и самой оценкой TAS-20 по всей популяции. При поправке на пол, семейное положение, образование, занятость и уровень дохода домохозяйства в 31 год статистические различия в среднем балле TAS-20 между квантилями ИМТ и группами ИМТ, определенными ВОЗ, оставались неизменными. Корреляционный анализ для оценки TAS-20 в 31- и 46-летние моменты времени показал устойчивые положительные, но слабые ассоциации с ИМТ (31 год: $r_{(4841)}=0,10$; $p<0,0001$; 46 лет: $r_{(5404)}=0,11$; $p<0,0001$).

Кроме того, изучение изменений в ИМТ и TAS-20 за 15-летний период показало значимую взаимосвязь между изменением ИМТ и показателем TAS-20. Участники, у которых было наибольшее снижение или увеличение ИМТ, имели более высокие средние показатели TAS-20 (что указывает на более низкую функцию эмоциональной обработки), и наоборот, у участников со стабильными показателями TAS-20 также были более стабильные уровни ИМТ. Показатель TAS-20 повышался в среднем примерно на один пункт для каждого квантильного увеличения ИМТ. В течение 15-летнего периода наблюдалась высокая вариабельность показателей TAS-20 у одних и тех же лиц. Только 71 участник соответствовал критериям алекситимии в обеих измеренных временных точках, указывая на то, что шкала TAS-20 не измеряла устойчивую психологическую характеристику, как считалось ранее [38, 39]. Показатели TAS-20 изменялись во времени и вместе с сопутствующими изменениями веса.

Таким образом, недостаточная дифференциация эмоций, возможно, вносит определенный вклад в увеличение частоты ожирения среди взрослых и может негативно повлиять на здоровое пищевое поведение и образ жизни. Рассмотрение диагноза алекситимии может помочь в разработке стратегий лечения пациентов с ожирением. Однако, несмотря на накопленные данные, механизмы, лежащие в основе связи между алекситимией и ожирением, еще предстоит выяснить.

АЛЕКСИТИМИЯ КАК ПРЕДИКТОР НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

Большое количество исследований было направлено на выявление факторов, ограничивающих эффективность программ по снижению веса. В одной из таких работ Venditti F. и соавт. пытались оценить влияние психопатологических синдромов, в частности алекситимии, на результативность мероприятий по снижению массы тела. Полученные результаты показали, что из всех психопатологических состояний только алекситимия достоверно прогнозировала истощение мотивации ($OR=6,88$) и неудачную потерю веса ($OR=11,3$) [40].

Предполагается, что алекситимические признаки также являются прогностически значимыми для отсева из программ лечения пациентов с РПП. В вышеупомянутом исследовании значительный процент пациентов с ожирением без РПП, но с алекситимией выбыли из исследования, что говорит о том, что люди с алекситимией могут с большей вероятностью прекратить лечение из-за трудностей в построении совместных терапевтических отношений, ограниченного адаптивного копирования в стрессовых ситуациях, ассоциации с нездоровым

пищевым поведением и/или плохой дифференциацией между соматическим и психологическим эмоциональным возбуждением и между ощущениями голода и сытости.

Таким образом, показано, что алекситимия является сильным независимым предиктором неэффективности и преждевременного прекращения программ по лечению ожирения и РПП.

Также существует предположение, что высокие уровни алекситимии связаны с меньшим снижением массы тела после бариатрических операций [41]. Так, соответствующие выводы были сделаны в исследовании на 75 пациентах, перенесших лапароскопическую рукавную гастрэктомию [42]. Все пациенты прошли тестирование на алекситимию с помощью шкалы TAS-20. Далее проводилась оценка потери веса через 3 и 12 месяцев после операции. Общий балл TAS-20 отрицательно коррелировал с процентом потери избыточной массы тела в течение 12 месяцев наблюдения ($r=-0,24$; $p=0,040$). Анализ показал, что пациенты, не страдающие алекситимией, имели большую потерю веса через 12 месяцев после операции по сравнению с вероятными алекситимиками ($71,88 \pm 18,21$ против $60,7 \pm 12,5$; $p=0,047$) и алекситимическими пациентами ($71,88 \pm 18,21$ против $56 \pm 22,8$; $p=0,007$).

Результаты настоящего исследования указывают на ассоциацию между неспособностью распознавать эмоции и снижением массы тела после операции, что свидетельствует о важности выявления алекситимии у пациентов в предоперационный период для предотвращения повторного набора веса. Возможная клиническая стратегия может заключаться в планировании психотерапевтических мероприятий по содействию способности пациентов распознавать и регулировать эмоции и повышению приверженности к постбариатрическому лечению.

На сегодняшний день, несмотря на многочисленные публикации по данной проблеме, данных о влиянии коррекции алекситимии на эффективность мероприятий по снижению и удержанию массы тела недостаточно. Это создает предпосылки для новых исследований и поиска новых терапевтических стратегий и актуализирует изыскания в данной области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время распространенность ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, в том числе СД 2 типа, достигла масштабов пандемии. Несмотря на то что гиперкалорийное питание и низкая физическая активность считаются ведущими причинами развития ожирения, существует множество других факторов, ассоциированных с избыточной массой тела. В частности, алекситимия является фактором, который не только предрасполагает к набору массы тела, но и прогнозирует неэффективность лечения и преждевременное выбывание из программ по лечению ожирения и РПП.

В настоящее время бариатрические операции являются эффективным методом лечения ожирения. Однако актуальной остается проблема повторного набора веса у людей с диагностированной алекситимией. В связи с этим необходимо комплексное обследование пациентов на дооперационном этапе и последующее тщательное динамическое наблюдение после операции. Возможная клиническая стратегия по планированию психотерапевтических мероприятий могла бы предотвратить развитие проблем, ассоциированных с алекситимией. Тем не менее многое в этом вопросе еще является неопределенным и требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов: Берковская М.А. – определение тематики работы и ее актуальности, сбор литературных данных, написание обзора; Тарасенко А.А. – сбор литературных данных, написание обзора; Фадеев В.В. – научное руководство, рецензирование и правка публикации; Гурова О.Ю. – консультирование по тематике статьи, рецензирование и правка публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т.8. — №1. — С. 5–19. [Romantsova TI. Epidemiya ozhireniya: ochevidnye i veroyatnye prichiny. *Obesity and metabolism*. 2011;8(1):5–19. (In Russ).]
2. WHO [Internet]. *Obesity and overweight* [cited 2019 Jan 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Сидоров А.В. Психологические модели переедания и ожирения // *Российский психологический журнал*. — 2011. — Т.8. — №3. — С. 30–40. [Sidorov AV. Psychological models of overeating and obesity. *Russian psychological journal*. 2011;8(3):30–40. (In Russ).] doi: 10.21702/rpj.2011.3.3.
4. Wheeler K, Broad RD. Alexithymia and overeating. *Perspectives in Psychiatric Care*. 2009;30(1):7–10. doi: 10.1111/j.1744-6163.1994.tb00220.x.
5. Келина М.Ю., Мешкова Т.А. Алекситимия и ее связь с пищевыми установками в неклинической популяции девушек подросткового и юношеского возраста // *Клиническая и специальная психология*. — 2012. — № 2. — С. 53–65. [Kelina MYu, Meshkova TA. Alexitimiya i ee svyaz' s pishchevymi ustanovkami v neklinicheskoy populyatsii devushek podrostkovogo i yunosheskogo vozrasta. *Clinical psychology and special education*. 2012;(2):53–56. (In Russ).]
6. Исаченкова О.А. Пищевое поведение как важный фактор развития ожирения и коморбидных с ним заболеваний // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т.12. — №4. — С. 14–17. [Isachenkova OA. Eating behavior as an important factor in the development of obesity and comorbid diseases. *Obesity and metabolism*. 2015;12(4):14–17. (In Russ).] doi: 10.14341/omet2015414-17.
7. Ham BJ, Lee MS, Lee YM, et al. Association between the catechol O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and alexithymia. *Neuropsychobiology*. 2005;52(3):151–154. doi: 10.1159/000087846.
8. Quinton S, Wagner HL. Alexithymia, ambivalence over emotional expression, and eating attitudes. *Personal Individual Differenc*. 2005;38(5):1163–1173. doi:10.1016/j.paid.2004.07.013
9. Berardis D, Serroni N, Campanella D, et al. Alexithymia and its relationships with dissociative experiences, body dissatisfaction and eating disturbances in a non-clinical female sample. *Cognitiv Ther Res*. 2009;33(5):471–479. doi: 10.1007/s10608-009-9247-9.
10. Kooiman CG, van Rees Vellinga S, Spinhoven P, et al. Childhood adversities as risk factors for alexithymia and other aspects of affect dysregulation in adulthood. *Psychother Psychosomat*. 2004;73(2):107–116. doi: 10.1159/000075542.

11. Lumley MA, Sielky K. Alexithymia, gender, and hemispheric functioning. *Comprehensive Psychiatry*. 2000;41(5):352–359. doi: 10.1053/comp.2000.9014.
12. Westwood H, Kerr-Gaffney J, Stahl D, Tchanturia K. Alexithymia in eating disorders: systematic review and meta-analyses of studies using the Toronto alexithymia scale. *J Psychosomat Res*. 2017;99:66–81. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.007.
13. Тэйлор Г.Д., Квилти Л.К., Бэрги Р.М., и др. Надежность и факториальная валидность русской версии 20-пунктовой Торонтской шкалы алекситимии // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2012. — Т.22. — №3. — С. 20–25. [Taylor GJ, Quilty LC, Bagby RM, et al. Reliability and factorial validity of the Russian version of the 20-item Toronto alexithymia scale. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2012;22(3):20–25. (In Russ).]
14. Nowakowski ME, McFarlane T, Cassin S. Alexithymia and eating disorders: a critical review of the literature. *J Eating Disorders*. 2013;1:21. doi: 10.1186/2050-2974-1-21.
15. Carano A, de Berardis D, Gambi F, et al. Alexithymia and body image in adult outpatients with binge eating disorder. *Int J Eating Dis*. 2006;39(4):332–340. doi: 10.1002/eat.20238.
16. Pinaquy S, Chabrol H, Simon C, et al. Emotional eating, alexithymia, and binge-eating disorder in obese women. *Obesity Res*. 2003;11(2):195–201. doi: 10.1038/oby.2003.31.
17. Wheeler K, Greiner P, Boulton M. Exploring alexithymia, depression, and binge eating in self-reported eating disorders in women. *Perspectives Psychiatr Care*. 2005;41(3):114–123. doi: 10.1111/j.1744-6163.2005.00022.x.
18. Zeeck A, Stelzer N, Linster HW, et al. Emotion and eating in binge eating disorder and obesity. *Eur Eating Dis Rev*. 2011;1:426–437. doi: 10.1002/erv.1066.
19. Hund AR, Espelage DL. Childhood sexual abuse, disordered eating, alexithymia, and general distress: a mediation model. *J Counseling Psychol*. 2005;52(4):559–573. doi: 10.1037/0022-0167.52.4.559.
20. Hund AR, Espelage DL. Childhood emotional abuse and disordered eating among undergraduate females: Mediating influence of alexithymia and distress. *Child Abuse Neglect*. 2006;30(4):393–407. doi: 10.1016/j.chiabu.2005.11.003.
21. Mazzeo SE, Espelage DL. Association between childhood physical and emotional abuse and disordered eating behaviors in female undergraduates: an investigation of the mediating role of alexithymia and depression. *J Counseling Psychol*. 2002;49(1):86–100. doi: 10.1037/0022-0167.49.1.86.
22. Mazzeo SE, Mitchell KS, Williams LJ. Anxiety, alexithymia, and depression as mediators of the association between childhood abuse and eating disordered behavior in African American and European American Women. *Psychol Women Quarterly*. 2008;32(3):267–280. doi: 10.1111/j.1471-6402.2008.00435.x.
23. Mitchell KS, Mazzeo SE. Mediators of the association between abuse and disordered eating in undergraduate men. *Eating Behaviors*. 2005;6(4):318–327. doi: 10.1016/j.eatbeh.2005.03.004.
24. Marsero S, Ruggiero GM, Scarone S, et al. The relationship between alexithymia and maladaptive perfectionism in eating disorders: a mediation moderation analysis methodology. *Eating Weight – Dis Studies Anorexia, Bulimia, Obesity*. 2011;16(3):e182–e187. doi: 10.1007/bf03325130.
25. Espina Eizaguirre A, Ortego Saenz de Cabezón A, Ochoa de Alda I, et al. Alexithymia and its relationships with anxiety and depression in eating disorders. *Personal Individual Differenc*. 2004;36(2):321–331. doi: 10.1016/s0191-8869(03)00099-0.
26. Gilboa-Schechtman E, Avnon L, Zubery E, Jeczmierni P. Emotional processing in eating disorders: specific impairment or general distress related deficiency? *Depression Anxiety*. 2006;23(6):331–339. doi: 10.1002/da.20163.
27. Corcos M, Guilbaud O, Speranza M, et al. Alexithymia and depression in eating disorders. *Psychiatr Res*. 2000;93(3):263–266. doi: 10.1016/s0165-1781(00)00109-8.
28. Bourke MP, Taylor GJ, Parker JD, Bagby RM. Alexithymia in women with anorexia nervosa. *British J Psychiatry*. 1992;161(2):240–243. doi: 10.1192/bjp.161.2.240.
29. Sexton MC, Sunday SR, Hurt S, Halmi KA. The relationship between alexithymia, depression, and Axis II psychopathology in eating disorder inpatients. *Int J Eating Dis*. 1998;1:277–286. doi: 10.1002/(SICI)1098-108X(199804)23:3<277::AID-EAT5>3.0.CO;2-G.
30. De Groot JM, Rodin G, Olmsted MP. Alexithymia, depression, and treatment outcome in bulimia nervosa. *Comprehensive Psychiatry*. 1995;36(1):53–60. doi: 10.1016/0010-440X(95)90099-h.
31. Schmidt U, Jiwany A, Treasure J. A controlled study of alexithymia in eating disorders. *Comprehensive Psychiatry*. 1993;1:54–58. doi: 10.1016/0010-440X(93)90036-4.
32. Picardi A, Fagnani C, Gigantesco A, et al. Genetic influences on alexithymia and their relationship with depressive symptoms. *J Psychosom Res*. 2011;1:256–263. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.02.016.
33. Elfhag K, Lundh LG. TAS-20 alexithymia in obesity, and its links to personality. *Scand J Psychol*. 2007;48(5):391–398. doi: 10.1111/j.1467-9450.2007.00583.x.
34. Pinna F, Lai L, Pirarba S, et al. Obesity, alexithymia and psychopathology: a case-control study. *Eat Weight Disord*. 2011;16(3):164–170. doi: 10.3275/7509.
35. De Zwaan M, Bach M, Mitchell JE, et al. Alexithymia, obesity, and binge eating disorder. *Int J Eating Dis*. 1995;17(2):135–140. doi: 10.1002/1098-108X(199503)17:2<135::aid-eat2260170205>3.0.co;2-7.
36. Zak-Golab A, Tomalski R, Bak-Sosnowska M, et al. Alexithymia, depression, anxiety and binge eating in obese women. *Eur J Psych*. 2013;27(3):149–159.
37. Ramzi NH, Yiorkas AM, Sebert S, et al. Relationship between BMI and emotion-handling capacity in an adult Finnish population: the Northern Finland Birth Cohort 1966. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203660. doi: 10.1371/journal.pone.0203660.
38. Karukivi M, Pölönen T, Vahlberg T, et al. Stability of alexithymia in late adolescence: Results of a 4-year follow-up study. *Psych Res*. 2014;219(2):386–390. doi: 10.1016/j.psychres.2014.05.058.
39. Tolmunen T, Heliste M, Lehto SM, et al. Stability of alexithymia in the general population: an 11-year follow-up. *Comprehensive Psych*. 2011;52(5):536–541. doi: 10.1016/j.comppsy.2010.09.007.
40. Venditti F, Cosci F, Bernini O, Berrocal C. Criterion validity of the diagnostic criteria for psychosomatic research in patients with morbid obesity. *Psychother Psychosomat*. 2013;82(6):411–412. doi: 10.1159/000353601.
41. Casagrande M, Boncompagni I, Forte G, et al. Emotion and overeating behavior: effects of alexithymia and emotional regulation on overweight and obesity. *Eating Weight – Dis Studies Anorexia, Bulimia, Obesity*. 2019. doi: 10.1007/s40519-019-00767-9.
42. Paone E, Pierro L, Damico A, et al. Alexithymia and weight loss in obese patients underwent laparoscopic sleeve gastrectomy. *Eating Weight – Dis Studies Anorexia, Bulimia, Obesity*. 2019;24(1):129–134. doi: 10.1007/s40519-017-0381-1.

Рукопись получена: 01.05.2020. Одобрена к публикации: 09.06.2020. Опубликовано online: 24.07.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Берковская Марина Ароновна**, к.м.н. [Marina A. Berkovskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1 [address: 1 Pogodinskaya street, 119435 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4974-7765>; eLibrary SPIN: 4251-7117; e-mail: abaitamar@gmail.com

Тарасенко Анна Андреевна, студент [Anna A. Tarasenko student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7210-6491>;
eLibrary SPIN: 3928-0513; e-mail: anna07ru96@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Valentin V. Fadeev, MD, ScD, professor, corresponding member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417;
e-mail: walfad@mail.ru

Гурова Олеся Юрьевна, к.м.н. [Olesya Yu. Gurova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-4421>;
eLibrary SPIN: 1257-5499; e-mail: gurova79@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Берковская М.А., Тарасенко А.А., Фадеев В.В., Гурова О.Ю. Алекситимия и ее связь с расстройствами пищевого поведения и ожирением // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 42–48. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12416>

TO CITE THIS ARTICLE:

Berkovskaya MA, Tarasenko AA, Fadeyev VV, Gurova OY. Alexithymia and its relation with eating disorders and obesity. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):42–48. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12416>

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛОГЛИПТИНА У РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ENTIRE

© М.В. Шестакова^{1*}, Е.А. Шестакова¹, В.А. Качко²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Такеда Фармасьютикалс, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В связи с полученными данными о влиянии алоглиптина на липидный профиль, массу тела и артериальное давление (АД) пациентов был проведен дополнительный анализ результатов исследования ENTIRE, завершено в РФ в 2018 г.

ЦЕЛЬ. Оценить динамику HbA_{1c}, массы тела, показателей липидного спектра, АД и охарактеризовать профиль пациента, получившего максимальную клиническую пользу на фоне терапии алоглиптином в ходе исследования ENTIRE.

МЕТОДЫ. Проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование, в которое включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с впервые диагностированным сахарным диабетом 2 типа (СД2) или пациенты с СД2, не достигшие целевых показателей гликемии на фоне предшествующей терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Снижение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) более чем на 0,5% выявлено у 73,5% пациентов. Наиболее выраженное абсолютное снижение HbA_{1c} наблюдалось у пациентов с исходно более высокими значениями. Компенсация углеводного обмена чаще наблюдалась у пациентов более молодого возраста с меньшей длительностью СД2. Среднее снижение массы тела составило $-2,6 \pm 4,2$ кг. Снижение массы тела зафиксировано у 76,6% пациентов. Наиболее значимое снижение массы тела отмечалось у пациентов с большим исходным индексом массы тела и меньшей длительностью заболевания. Снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) отмечено у 74,7% пациентов. Наиболее выраженное абсолютное снижение ЛПНП наблюдалось у пациентов с исходно более высокими значениями и чаще у лиц более молодого возраста с меньшей длительностью СД2. Среднее снижение систолического АД составило $5,9 \pm 0,3$ мм рт.ст., диастолического АД – $2,7 \pm 0,2$ мм рт.ст. При анализе групп у 59% пациентов отмечено снижение АД. Наиболее часто снижение АД наблюдалось у пациентов более молодого возраста с меньшей длительностью СД2. При этом более выраженное абсолютное снижение АД наблюдалось у пациентов с исходно более высокими показателями, а повышение, наоборот, – у пациентов с исходно более низкими показателями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Интенсификация терапии с помощью алоглиптина у большинства пациентов с СД2 позволяла достичь компенсации углеводного обмена, умеренного снижения массы тела, АД и показателей ЛПНП. Наиболее часто достижение целевых показателей HbA_{1c} наблюдалось у пациентов молодого возраста с меньшей длительностью СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы ДПП-4, алоглиптин.

SPECIFIC FEATURES OF THE USE OF ALOGLIPTIN IN VARIOUS GROUPS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: ADDITIONAL RESULTS OF THE ENTIRE STUDY

© Marina V. Shestakova^{1*}, Ekaterina A. Shestakova¹, Vera A. Kachko²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Takeda Pharmaceuticals LLC, Moscow, Russia

BACKGROUND: Since the obtaining of data on the effect of Alogliptin towards the lipid profile, body weight and blood pressure (BP) of patients, the additional analysis of the results of the ENTIRE study, completed in the Russian Federation in 2018, was conducted.

AIMS: Assess the dynamics of HbA_{1c}, body weight, fats indices, blood pressure (BP), and characterize the profile of the patient who received the maximum clinical benefit on treatment of Alogliptin therapy in the ENTIRE study.

MATERIALS AND METHODS: A prospective non-interventional observational study that included patients aged 18 years and older with first-onset type 2 diabetes mellitus (T2DM) or patients with T2DM who did not achieve their glycemic targets during the previous therapy.

RESULTS: A decrease in glycated hemoglobin (HbA_{1c}) by more than 0.5% was detected in 73.5% of patients. The most significant absolute decrease of HbA_{1c} was noticed in patients with initially higher values. Younger patients with a shorter duration

of T2DM showed the more often compensation of carbohydrate metabolism. The average loss of weight was -2.6 ± 4.2 kg. 76.6% of patients showed the loss of weight. The most significant decrease in body weight was noticed in patients with a large initial body mass index and a shorter duration of the disease. 74.7% of patients showed a decrease of the level of low-density lipoproteins (LDL). The most significant absolute decrease in LDL was noticed in patients with initially higher values and more often in younger people with a shorter duration of T2DM. The average decrease in systolic blood pressure (BP) was 5.9 ± 0.3 mm Hg; the average decrease in diastolic blood pressure (BP) was 2.7 ± 0.2 mm Hg. 59% of patients showed decrease of blood pressure during the group analyzing. The most frequent BP reduction was observed in younger patients with shorter duration of T2DM. At the same time, a more significant absolute decrease in blood pressure was noticed in patients with initially higher indicators, and an increase, on the contrary, was observed in patients with initially lower indicators.

CONCLUSIONS: The intensification of Alogliptin therapy allowed to achieve the compensation of carbohydrate metabolism, moderate decrease of body weight, blood pressure and LDL indices within the majority of patients with T2DM. The most frequent achievement of HbA_{1c} targets was noticed in young patients with a shorter duration of T2DM.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, alogliptin.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой тяжелое, хроническое и постоянно прогрессирующее заболевание. Характер течения болезни и наличие осложнений в первую очередь обусловлены длительностью заболевания, тяжестью гипергликемии, возрастом пациентов, наличием коморбидной патологии и мотивацией пациентов к лечению. Несмотря на то что в лечении СД2 основную роль играют сами пациенты, тем не менее, сложно недооценивать важность принятия врачебного решения о ранней инициации и/или интенсификации терапии.

По данным российского Федерального регистра сахарного диабета, около половины пациентов на фоне проводимой терапии не достигают целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ [1]. Это свидетельствует о том, что проблема своевременной и адекватной интенсификации терапии СД2 в условиях реальной клинической практики требует более гибких подходов с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Согласно алгоритмам персонализации выбора сахароснижающих препаратов (ССП), во многих случаях приоритет отдается современным классам СПП, благоприятно влияющим на сердечно-сосудистый прогноз и снижающим массу тела [1], однако назначения СПП в реальной клинической практике пока расходятся с требованиями рекомендаций.

В РФ наиболее часто назначаемыми классами пероральных СПП являются: в монотерапии – метформин — 57,3%, препараты сульфонилмочевины (СМ) — 41,2% и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) — 1%, все остальные классы составляют менее 1%; в комбинации 2 СПП – метформин + СМ — 92,6%, метформин + ИДПП-4 — 5,6% и СМ + ИДПП-4 — 0,7%, все остальные комбинации составляют менее 1%; в комбинации 3 и более СПП наиболее распространенными вариантами являются метформин + СМ + ИДПП-4 (составляет 81,6%), а также метформин + СМ + ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (ИНГЛТ-2) (около 9%) [1].

Одним из представителей класса ИДПП-4 является алоглиптина бензоат (Випидия®), который имеет обширную доказательную базу и был хорошо изучен в ходе нескольких проспективных рандомизированных и пострегистрационных наблюдательных (неинтервенционных) контролируемых исследований как в режиме монотера-

пии, так и в комбинации с другими СПП [2–6]. В настоящий момент на сайте clinicaltrials.gov зарегистрировано 58 исследований с применением алоглиптина. В исследовании EXAMINE [6] была отдельно показана высокая кардиоваскулярная безопасность препарата в группе пациентов с СД2, перенесших острый коронарный синдром (15–90-е сутки до рандомизации) – такой выбор самых тяжелых пациентов сильно отличает это исследование от аналогичных исследований других ИДПП-4.

В 2016–2018 гг. в РФ было проведено многоцентровое (53 исследовательских центра) проспективное наблюдательное (неинтервенционное) клиническое исследование ENTIRE, направленное на оценку эффективности и безопасности алоглиптина у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики. Результаты этого исследования были опубликованы в Русском медицинском журнале в 2019 г. [4]. Алоглиптин продемонстрировал значительное улучшение гликемического контроля у исследуемых пациентов при хорошей переносимости и низкой частоте нежелательных явлений [4]. Наряду с высокой эффективностью и безопасностью алоглиптина было показано дополнительное умеренное снижение массы тела, умеренное снижение артериального давления (АД) и уменьшение уровня липидов у пациентов с СД2.

Так, среднее снижение уровня HbA_{1c} к концу исследования составило $-1,2 \pm 1,0\%$. Целевых показателей $HbA_{1c} < 7,0\%$ достигли 52% пациентов, а уровень снижения HbA_{1c} зависел от его исходного уровня. В подгруппе пациентов с наиболее высокими исходными показателями ($HbA_{1c} \geq 9\%$, $N=248$ (17,8% от всей выборки)) было достигнуто наиболее выраженное снижение — $-2,5 \pm 1,4\%$. Показатели HbA_{1c} снижались на протяжении всего периода наблюдения [4].

Учитывая полученные данные, касающиеся влияния алоглиптина на уровень липидов и вес пациентов, а также актуальность проблемы рациональной инициации и интенсификации терапии СД2, был проведен дополнительный анализ данных исследования ENTIRE, результаты которого представлены в настоящей публикации.

ЦЕЛЬ

Цель данного анализа — оценить динамику HbA_{1c} , массы тела, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), АД и охарактеризовать профиль пациента, получившего

максимальную клиническую пользу на фоне терапии алоглиптином в ходе исследования ENTIRE.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование ENTIRE представляло собой локальное мультицентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности алоглиптина в реальной практике лечения пациентов с СД2. Основные результаты и дизайн исследования ENTIRE были описаны ранее [4]. В то же время профили пациентов, которые в большей или меньшей степени отвечали на терапию по тем или иным показателям, ранее не описывались и не анализировались, т.к. это не предусматривалось протоколом исследования.

Представленный в настоящей публикации дополнительный анализ данных призван оценить характеристики различных категорий пациентов, в зависимости от уровня снижения HbA_{1c} , липидов, массы тела и АД.

Критерии соответствия

В исследование ENTIRE включались пациенты с СД2 в возрасте 18 лет и старше с впервые диагностированным СД2 или пациенты с СД2, не достигшие целевых показателей гликемии. Основными критериями исключения являлись противопоказания к применению алоглиптина, а также применение препаратов группы иДПП-4 или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (аГПП-1) в течение 3 месяцев до начала исследования.

Условия проведения

В исследовании приняли участие 53 исследовательских центра, которые были отобраны в соответствии со следующими критериями: любой тип учреждения системы здравоохранения и высшие профессиональные учреждения системы здравоохранения с наличием амбулаторных отделений, наличие квалифицированных эндокринологов, значительный поток пациентов с СД2 – не менее 350 пациентов с СД2 в год.

Продолжительность исследования

Исследование ENTIRE было проведено в РФ в период с мая 2016 по август 2018 гг. Алоглиптин назначался лечащими врачами в соответствии с показаниями к применению в рамках рутинной клинической практики.

В рамках исследования в течение 6-месячного периода наблюдения было предусмотрено 3 посещения врача (визит 1 — визит включения, визит 2 — через 3 месяца от начала терапии, визит 3 — через 6 месяцев от начала терапии).

Описание медицинского вмешательства

Все пациенты подписали информированное согласие на визите включения. Отказ от участия в исследовании не влиял на выбор терапии для больных. На каждом визите оценивались уровень HbA_{1c} , показатели гликемии, липидного спектра, массы тела, АД, нежелательных явлений. На каждого пациента заводилась индивидуальная регистрационная карта, в которой фиксировались все анализируемые параметры.

Исходы исследования

Проведенный субанализ данных является поисковым по своей сути. Какого-либо predetermined планирования конечных точек для проведения данного субанализа не осуществлялось и не планировалось изначально. Исходы, первичные и вторичные конечные точки и методы их регистрации в исследовании ENTIRE приведены в первичной публикации.

Методы регистрации исходов

Анализ в подгруппах

В рамках настоящего анализа оценивались следующие профили пациентов:

- пациенты с различным уровнем снижения HbA_{1c} :
 - снижение HbA_{1c} более/менее 0,5%;
- пациенты с различной динамикой массы тела:
 - масса тела увеличилась/уменьшилась/без динамики;
- пациенты с различной динамикой показателей липидного спектра:
 - повышение/снижение/без динамики уровня липидов;
- пациенты с различной динамикой показателей АД:
 - повышение/снижение/без динамики.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (выписка из протокола №7 от 22.04.2016) и проведено в соответствии с протоколом и этическими принципами Хельсинкской Декларации, а также положениями протоколов Надлежащей практики фармаконадзора, Надлежащей фармакоэпидемиологической практики (НФЭП), руководством по НФЭП Международного общества фармацевтического инжиниринга, требованиями Надлежащей эпидемиологической практики и местных нормативных актов.

Статистический анализ

Все непрерывные переменные были обработаны с использованием показателей описательной статистики. Для всех категориальных переменных использовались частотные и процентные характеристики. Для всех переменных также были рассчитаны точные 95% доверительные интервалы. Показатель достоверности различий ($p < 0,05$) между группами для всех непрерывных переменных рассчитывался с использованием теста Вилкоксона, для категориальных переменных — с использованием теста Хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 1399 участников, средний возраст которых составил $58,1 \pm 9,9$ года. Среди пациентов количество женщин (64,8%) преобладало над количеством мужчин. Основные демографические и анамнестические данные пациентов представлены в таблице 1. Согласно протоколу исследования, не требовалось документального подтверждения наличия сопутствующих заболеваний.

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемой популяции

Характеристика		Всего N (%) [95% ДИ]
Возрастная группа	Возраст	58,1±9,9
	<52 лет	341 (24,4%) [21,3–27,7]
	52–59 лет	331 (23,7%) [20,6–27,0]
	59–65 лет	356 (25,4%) [22,3–28,8]
	≥65 лет	371 (26,5%) [23,4–29,9]
Пол	Женщины	907 (64,8%) [62,3–67,3]
	Мужчины	492 (35,2%) [32,7–37,7]
Курение	Никогда не курили	1099 (78,6%) [75,8–81,1]
	Ранее курили	190 (13,6%) [11,5–16,0]
	Курят	110 (7,9%) [6,3–9,8]
ИМТ	Нормальная масса тела (ИМТ<25 кг/м ²)	78 (5,6%) [4–7,8]
	Превышение массы тела (25 кг/м ² ≤ ИМТ <30 кг/м ²)	396 (28,4%) [24,8–32,2]
	Ожирение ст. 1 (30 кг/м ² ≤ ИМТ <35 кг/м ²)	530 (38%) [34,1–42,1]
	Ожирение ст. 2 (35 кг/м ² ≤ ИМТ <40 кг/м ²)	275 (19,7%) [16,6–23,2]
	Ожирение ст. 3 (ИМТ ≥40 кг/м ²)	116 (8,3%) [6,3–10,9]
История сердечно-сосудистых заболеваний	Артериальная гипертензия	999 (71,4%) [68,4–74,3]
	Хроническая сердечная недостаточность	213 (15,2%) [13,0–17,7]
	Аритмия	68 (4,9%) [3,6–6,5]
	Заболевания периферических артерий	92 (6,6%) [5,1–8,4]
	Коронарная болезнь сердца	257 (18,4%) [16,0–21,0]
	Инфаркт миокарда	76 (5,4%) [4,1–7,1]
	Инсульт	42 (3%) [2,1–4,3]
	Дислипидемия	848 (60,6%) [57,4–63,8]
	Другие сердечно-сосудистые заболевания	27 (1,9%) [1,2–3,1]
Продолжительность СД2	Средняя продолжительность	4,5±5,1
	0–3 года	738 (52,8%) [49,1–56,5]
	3–5 лет	145 (10,4%) [8,3–12,9]
	5–10 лет	314 (22,5%) [19,5–25,7]
	≥10 лет	200 (14,3%) [11,9–17,1]
История СД2 и его осложнений	Диабетическая ретинопатия	186 (13,3%) [11,6–15,2]
	Автономная нейропатия	317 (22,7%) [20,5–24,9]
	Диабетическая нефропатия	93 (6,6%) [5,4–8,1]
	Семейная история СД2	550 (39,3%) [36,2–42,5]
Сахароснижающая терапия до включения в исследование	Не получали сахароснижающую терапию	353 (25,2%) [21,3–29,6]
	Монотерапия бигуанидами	661 (47,2%) [42,6–52,0]
	Монотерапия препаратами сульфонилмочевины	85 (6,1%) [4,2–8,8]
	Другая монотерапия	1 (0,1%) [0,0–1,0]
	Бигуаниды + препараты сульфонилмочевины	281 (20,1%) [16,6–24,1]
	Бигуаниды + ингибиторы НГЗТ-2	11 (0,8%) [0,3–2,2]
	Другая комбинированная терапия	7 (0,5%) [0,1–1,7]
Сердечно-сосудистый риск*	Очень высокий	1216 (86,9%) [85–88,6]
	Высокий	183 (13,1%) [11,4–15]
	Макроваскулярные осложнения	1098 (78,5%) [75,7–81]
	Микроваскулярные осложнения	954 (68,2%) [65,7–70,6]
Лабораторные показатели	Средний HbA _{1c} (%)	8,2±1,2
	7,5%≤ HbA _{1c} <9%	749 (53,8%) [50,5–57,1]
	HbA _{1c} <7,5%	395 (28,4%) [25,5–31,4]
	HbA _{1c} ≥9%	248 (17,8%) [15,4–20,5]
	Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	8,7±2,1
	Постприандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	10,4±2,2
Назначенная дозировка препарата	25 мг	1349 (96,4%) [95–97,5]
	12,5 мг	50 (3,6%) [2,5–5]

* – К очень высокому риску были отнесены пациенты с любым из указанных симптомов: артериальная гипертензия, дислипидемия, семейная история сердечно-сосудистых заболеваний, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, автономная нейропатия в истории или текущий статус курильщика. Остальным пациентам присваивался статус высокого риска. Для средних данных после ± приведено стандартное отклонение.

Основные результаты исследования

В соответствии с целью дополнительного анализа исследования ENTIRE были проанализированы группы пациентов, в которых была отмечена наиболее выраженная динамика HbA_{1c} , массы тела, показателей липидного спектра и артериального давления.

При оценке липидного профиля к завершению исследования средний уровень общего холестерина уменьшился на $0,7 \pm 0,6$ ммоль/л по сравнению с исходным, и изменение данного показателя оказалось статистически и клинически значимым для группы пациентов с исходным значением $HbA_{1c} \geq 7,5\%$, но $< 9,0\%$ ($p < 0,001$). Среднее снижение показателей триглицеридов составило $0,5 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,001$), уровня ЛПНП — $0,6 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,001$) от исходного значения, уровень ЛПВП значимо не изменился. Существенных различий по этим показателям между исследуемыми подгруппами выявлено не было [4].

Также было продемонстрировано значимое ($p < 0,001$) снижение массы тела исследуемых пациентов на фоне

применения алоглиптина [4]. Среднее снижение массы тела к концу исследования составило $-2,6 \pm 4,2$ кг. К окончанию исследования изменение массы тела было наиболее значимым в группе пациентов с исходным $HbA_{1c} < 7,5\%$ — $-3 \pm 4,6$ кг, тогда как в группе пациентов с $HbA_{1c} 7,5-9,0\%$ этот показатель составил $-2,6 \pm 4$ кг, а в группе пациентов с $HbA_{1c} \geq 9,0\%$ — $2,3 \pm 4,4$ кг.

Средние показатели динамики АД, липидного спектра, массы тела представлены на рисунке 1.

Профили пациентов со снижением HbA_{1c} более $-0,5\%$ и менее $-0,5\%$

В рамках основной публикации было показано, что наибольшие показатели снижения HbA_{1c} отмечаются у пациентов с более высокими исходными показателями HbA_{1c} . Данные результаты были подтверждены в том числе в модели множественной логистической регрессии. Пациенты с $HbA_{1c} > 9\%$ показали снижение исследуемого показателя в среднем на $-2,5 \pm 1,4\%$, пациенты с HbA_{1c} в диапазоне $7,5-9,0$ — на $-1,1 \pm 0,6\%$, а пациенты с $HbA_{1c} < 7,5$ — на $-0,6 \pm 0,5\%$.

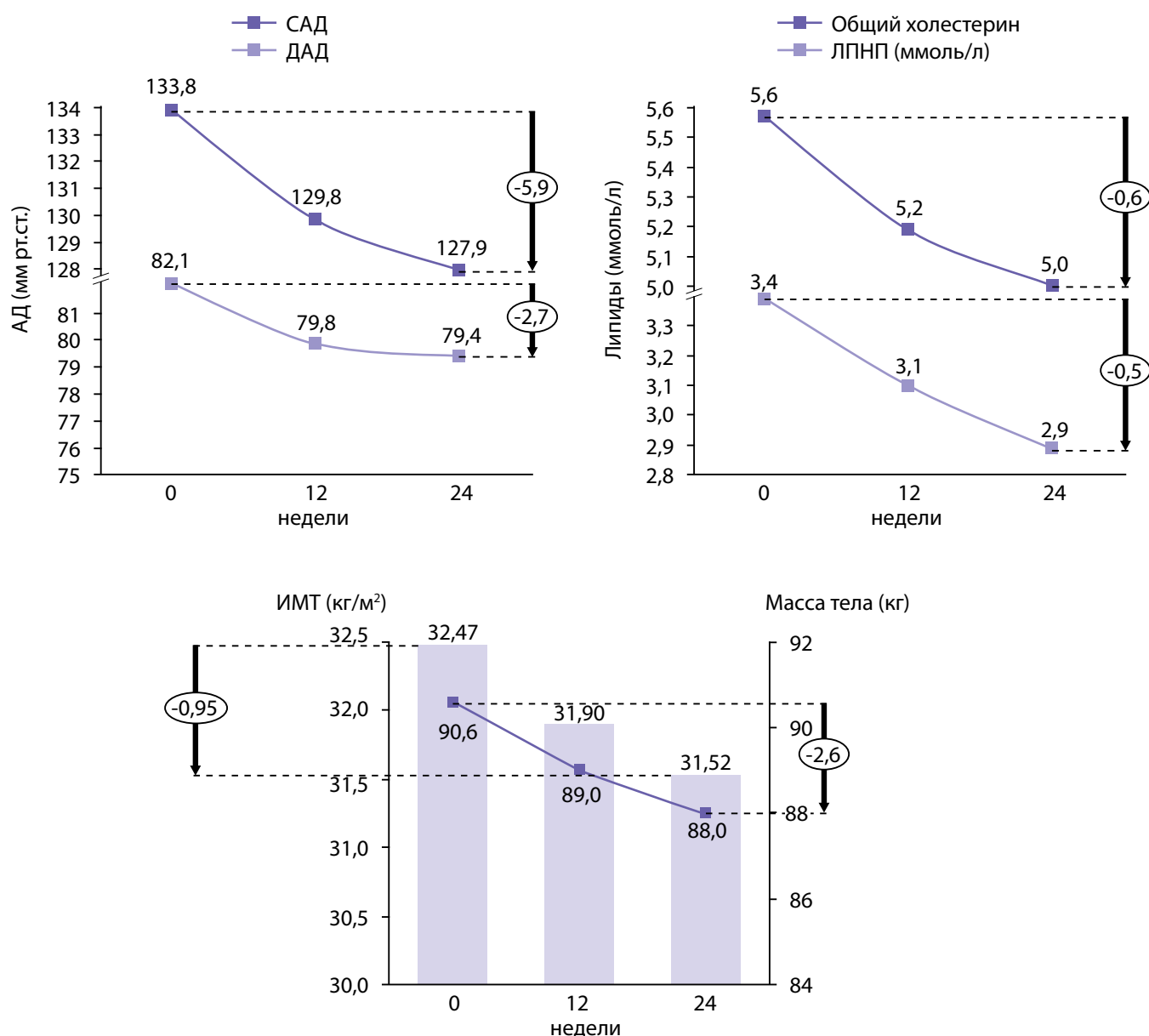


Рисунок 1. Результаты исследования ENTIRE: внепанкреатические эффекты терапии (данные представлены в виде средних значений)

Большая часть пациентов была представлена в категории снизивших HbA_{1c} более чем на 0,5%: 1106 пациентов, или 73,5%, и у 293 пациентов (26,5%) HbA_{1c} снизился менее чем на 0,5%.

Пациенты, в большей степени ответившие на терапию, характеризовались более высоким уровнем HbA_{1c} на исходном визите. В группе пациентов со снижением HbA_{1c} менее -0,5% исходный HbA_{1c} составил 7,42%, 95% ДИ [7,33–7,51], и в группе с динамикой HbA_{1c} более -0,5% исходный HbA_{1c} был 8,34%, 95% ДИ [8,27–8,41], $p < 0,0001$. Аналогичным образом данные подгруппы пациентов значимо различались и по другим показателям углеводного обмена, а также по длительности анамнеза СД2 соответственно: 5,16 года, 95% ДИ [4,6–5,72] и 4,35 года, 95% ДИ [4,04–4,65], $p < 0,0001$. При этом достоверные отличия были получены и в отношении возраста пациентов на момент включения в исследование: 59,31 года, 95% ДИ [58,18–60,43] и 57,74 года, 95% ДИ [57,15–58,32] соответственно, $p < 0,007$.

Таким образом, пациенты более молодого возраста (57,7 года), с меньшей длительностью СД2 (4,3 года) и с более высокими исходными показателями углеводного обмена показывают более выраженное снижение HbA_{1c} , постпрандиальной гликемии (ППГ), глюкозы плазмы натощак (ГПН) (табл. 2). Статистически значимых отличий по липидному профилю, ЧСС и АД получено не было.

Профили пациентов с различной динамикой массы тела

Снижение массы тела зафиксировано в большей части случаев у 76,6% пациентов, включенных в исследование ($n=1068$). Не было отмечено динамики массы тела в 10,7% случаев ($n=150$), масса тела повысилась у 12,9% пациентов ($n=181$). В связи с неинтервенционным, наблюдательным характером исследования для анализа данных было введено предположение, что у пациентов без изменений массы тела результаты обусловлены

не только отсутствием динамики этого показателя за время наблюдения, но и, возможно, отсутствием повторных измерений, в связи с чем показатель достоверности рассчитывался только для пары «повышение» и «снижение».

Результаты данного попарного сравнения показали, что в группе снижения массы тела отмечалось более выраженное снижение HbA_{1c} -1,24 [-1,3–1,18] в сравнении с -1,03 [-1,2–0,85] в группе повышения массы тела, $p < 0,001$. Аналогичные изменения были зафиксированы и для других показателей углеводного обмена, ГПН, ППГ. При этом исходный HbA_{1c} в подгруппе пациентов, снизивших вес, был достоверно ниже: 8,09% в подгруппе пациентов, снизивших вес, и 8,37% в группе, у которой было отмечено повышение массы тела, $p < 0,05$. Таким образом, у пациентов из группы снижения массы тела наблюдался больший ответ на проводимую сахароснижающую терапию. Сравнительная характеристика пациентов в группах снижения и увеличения массы тела представлена в таблице 3.

Следует отметить, что большее снижение массы тела наблюдалось у более молодых пациентов с меньшей продолжительностью СД2, которые лучше отвечали на проводимую сахароснижающую терапию, что выражалось в большем снижении показателей HbA_{1c} , ГПН и ППГ.

Профили пациентов с различной динамикой ЛПНП

У исследуемых пациентов среди всех показателей липидного обмена наиболее выраженную динамику выявили в уровне ЛПНП. Если среднее снижение общего холестерина на фоне применения алоглиптина составило 10,7%, то снижение уровня ЛПНП – 17,6%.

В целом показатель ЛПНП, в отличие от массы тела или показателей углеводного обмена, оценивался в исследовании реже, что объяснимо другими основными целями исследования и неинтервенционным характером исследования. Общее количество пациентов, у которых оценивались показатели ЛПНП, было меньше

Таблица 2. Профили пациентов со снижением гликированного гемоглобина более или равно и менее -0,5%

Показатель	Снижение менее или равно -0,5	Снижение более -0,5	p
Снижение HbA_{1c} от исходного, ммоль/л	-0,22 [-0,26–0,17]	-1,48 [-1,54–1,42]	<0,001
Возраст, лет	59,31 [58,18–60,43]	57,74 [57,15–58,32]	0,007
HbA_{1c} исходно, %	7,42 [7,33–7,51]	8,34 [8,27–8,41]	<0,001
HbA_{1c} на визите 3, %	7,2 [7,1–7,3]	6,91 [6,87–6,96]	<0,001
ГПН исходно, ммоль/л	8,26 [8,05–8,47]	8,84 [8,71–8,98]	<0,001
ППГ исходно, ммоль/л	9,73 [9,43–10,02]	10,56 [10,4–10,71]	<0,001
Масса тела исходно, кг	89,74 [87,84–91,63]	90,79 [89,82–91,76]	0,314
ИМТ исходно, кг/м ²	32,7 [32,1–33,31]	32,41 [32,09–32,73]	0,256
Длительность течения СД2, лет	5,16 [4,6–5,72]	4,35 [4,04–4,65]	<0,001

Таблица 3. Профили пациентов с различной динамикой массы тела

	Снижение (n=1068)	Повышение (n=181)	p (для пары «Снижение-повышение»)
Снижение HbA _{1c} от исходного, ммоль/л	-1,24 [-1,3--1,18]	-1,03 [-1,2--0,85]	0,0078
Возраст, лет	57,52 [56,91–58,12]	60,25 [58,89–61,6]	0,0002
HbA _{1c} исходно, %	8,09 [8,02–8,16]	8,37 [8,19–8,56]	0,0025
HbA _{1c} на визите 3, %	6,87 [6,83–6,92]	7,4 [7,24–7,56]	<0,0001
ГПН исходно, ммоль/л	8,71 [8,58–8,84]	8,78 [8,45–9,1]	0,2380
ППГ исходно, ммоль/л	10,25 [10,1–10,4]	10,89 [10,41–11,38]	0,0045
Масса тела исходно, кг	92,77 [91,81–93,72]	83,06 [80,74–85,38]	<0,0001
ИМТ исходно, кг/м ²	33,03 [32,72–33,34]	30,77 [29,96–31,58]	<0,0001
ГПН на визите 3, ммоль/л	6,47 [6,41–6,53]	7,18 [6,95–7,41]	<0,0001
ППГ на визите 3, ммоль/л	7,84 [7,77–7,91]	8,55 [8,26–8,84]	<0,0001
Масса тела на визите 3, кг	89,03 [88,1–89,96]	85,16 [82,83–87,48]	0,0009
ИМТ на визите 3, кг/м ²	31,66 [31,35–31,97]	31,55 [30,73–32,36]	0,7561
Динамика массы тела, кг	-3,86 [-4,1--3,61]	2,1 [1,76–2,43]	<0,0001
Динамика ИМТ, кг/м ²	-1,36 [-1,45--1,28]	0,78 [0,65–0,9]	<0,0001
Длительность течения СД2, лет	4,1 [3,81–4,39]	5,92 [5,12–6,71]	<0,0001

(n=525) в сравнении с группами, в которых оценивалась динамика HbA_{1c} или массы тела (n=1399). Для анализа групп пациентов показатель достоверности рассчитывался только для пары «повышение» и «снижение». Из 525 пациентов снижение ЛПНП отмечено в 74,7% (n=392), повышение — в 20,9% (n=110) и без динамики — 4,4% случаев (n=23).

Между сформированными группами не отмечено существенных различий в динамике гликемических параметров, равно как и в их исходных показателях, и длительности течения СД2.

Группа пациентов, показавших в ходе исследования снижение ЛПНП, по сравнению с группой пациентов, показавших повышение ЛПНП, характеризовалась более высокими исходными показателями: ЛПНП (3,71 ммоль/л; 95% ДИ [3,61–3,81], в сравнении с 2,67 ммоль/л; 95% ДИ [2,52–2,82]), общего холестерина (5,93 ммоль/л; 95% ДИ [5,82–6,04] против 5 ммоль/л; 95% ДИ [4,78–5,23]), массы тела (92,97 кг; 95% ДИ [91,3–94,64], против 87,25 кг; 95% ДИ [84,06–90,45]) и ИМТ (33,3 кг/м²; 95% ДИ [32,75–33,85] в сравнении с 31,46 кг/м²; 95% ДИ [30,47–32,46]).

При анализе данных исследования не было возможности оценить, имеется ли связь динамики показателя ЛПНП с наличием или отсутствием назначения гипополипидемической терапии.

Профили пациентов с различной динамикой показателей АД

По результатам исследования среднее снижение систолического АД составило -5,9±0,3 мм рт.ст., диастолического АД -2,7±0,2 мм рт.ст.

В 59% случаев (n=800) отмечено снижение АД, в 18,9% — повышение (n=255) и в 21,6% (n=291) изменений не отмечено.

При анализе групп пациентов были найдены различия в исходном систолическом и диастолическом артериальном давлении. Так, группа повышения АД на исходном этапе имела цифры, близкие к нормальным — 122,29 мм рт.ст.; 95% ДИ [120,97–123,61], а группа, показавшая снижение АД, имела значительно более высокие показатели — 139,94 мм рт.ст.; 95% ДИ [139,03–140,85]; p<0,0001. Аналогичные различия были показаны и в диастолическом АД:

77,59 мм рт.ст.; 95% ДИ [76,55–78,62] и 84,41 мм рт.ст.; 95% ДИ [83,85–84,97]; $p < 0,0001$.

Важно отметить, что в группе, показавшей снижение АД, было также отмечено более выраженное снижение показателей массы тела и ИМТ. Для динамики массы тела эти показатели составили: -3,02 кг; 95% ДИ [-3,33–2,71] в группе снижения АД в сравнении с -1,99 кг; 95% ДИ [-2,53–1,45] в группе пациентов, у которых среднее АД повысилось за время исследования, $p < 0,0001$. Для ИМТ: -1,07 кг/м²; 95% ДИ [-1,17–0,96] и -0,69 кг/м²; 95% ДИ [-0,88–0,5] соответственно, $p < 0,0001$. Различная динамика данных показателей отмечалась на фоне исходно не различавшихся массы тела и, соответственно, ИМТ.

Группа снижения АД имела меньшую длительность анамнеза СД2: 4,52 года; 95% ДИ [4,16–4,87] в сравнении с 5,41 года; 95% ДИ [4,75–6,06], в группе с повышением АД, $p < 0,023$.

При анализе биохимических показателей не было выявлено различий в показателях углеводного обмена,

за исключением более высоких исходных показателей общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП.

Средние значения динамики HbA_{1c}, АД, массы тела, ЛПНП в подгруппе пациентов с максимальным/минимальным изменением данного показателя представлены на рисунке 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение HbA_{1c}

В качестве критерия оценки клинической эффективности терапии в рамках данного субанализа было выбрано снижение HbA_{1c} на 0,5% и более. Результаты проведенного анализа показали, что пациенты более молодого возраста, с меньшей длительностью СД2 и с более высоким исходным значением HbA_{1c} показывают более выраженную динамику нормализации HbA_{1c}, ГПН и ППГ. При этом статистически значимых отличий по липидному профилю, ЧСС и АД получено не было.

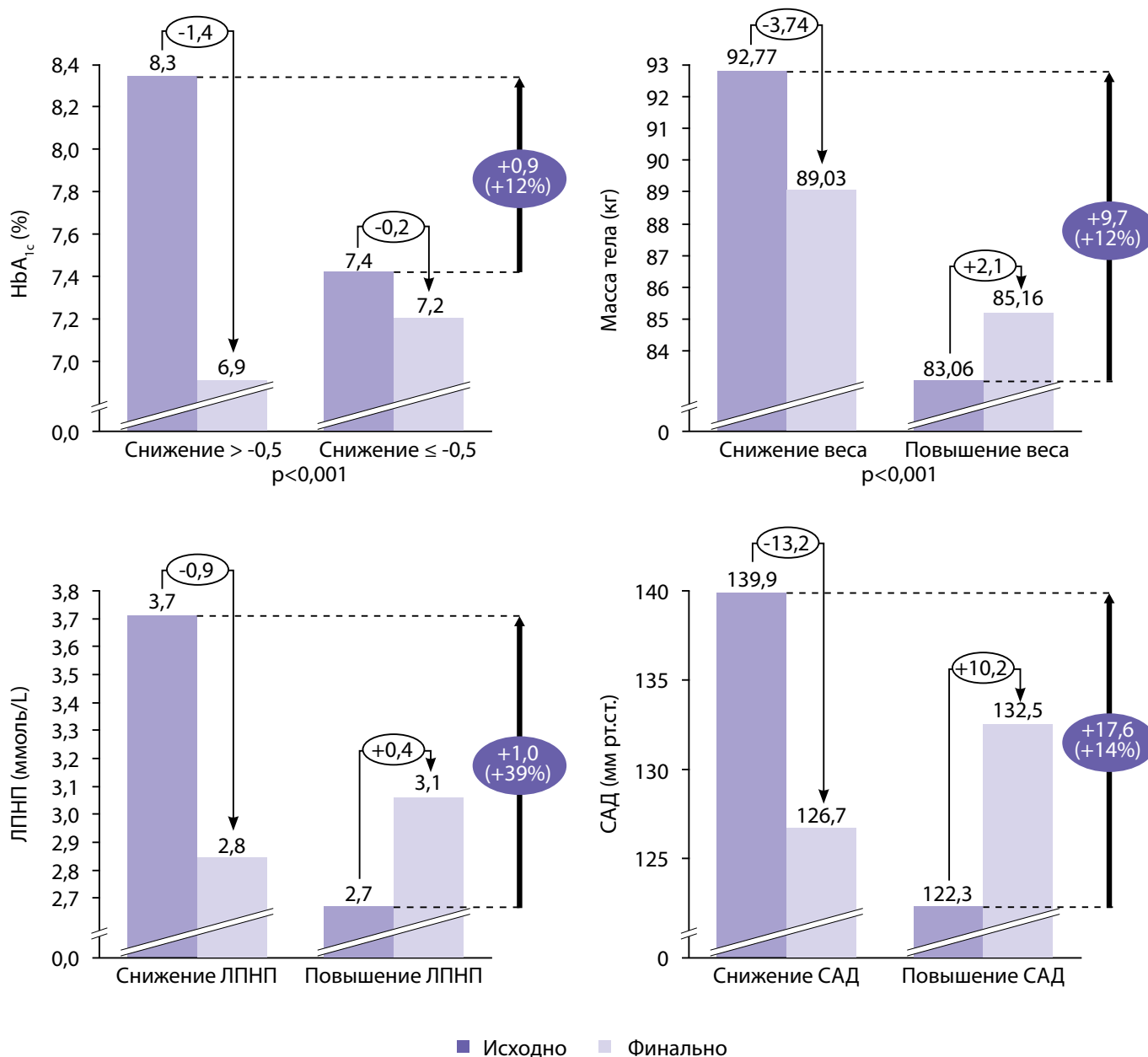


Рисунок 2. ENTIRE: основные результаты субанализа данных (данные представлены в виде средних значений)

Данные результаты соответствуют ранее опубликованным предикторам снижения HbA_{1c} [7], которые были выполнены в модели пациентов, получающих препараты инсулина, где было показано, что повышение HbA_{1c} в исходной популяции пациентов на 1,0% приводит к дополнительному снижению финального HbA_{1c} на 0,7–0,8% [7]. В рамках данного анализа исходные средние показатели HbA_{1c} для группы со снижением $\leq 0,5\%$ составили 7,42% и для группы со снижением $> 0,5\%$ – 8,34%.

Важно отметить, что абсолютное снижение HbA_{1c} было наиболее выраженным у пациентов с исходным более высоким значением HbA_{1c} , при этом частота достижения цели $HbA_{1c} < 7\%$ была выше у более молодых пациентов с меньшим исходным значением HbA_{1c} и меньшей длительностью СД2 [7]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что назначение алоглиптина является наиболее рациональным у пациентов на ранних стадиях СД2, так как именно такие пациенты с наибольшей вероятностью достигают целевых значений HbA_{1c} .

Снижение массы тела

Увеличение массы тела увеличивает риск развития СД2 и осложнений, связанных с диабетом. Более 80% пациентов с СД2 имеют лишнюю массу тела или ожирение. Люди с избыточным весом более склонны к развитию СД2, и снижение массы тела улучшает прогноз пациентов с СД2. Кроме того, ИМТ является мощным и модифицируемым фактором риска при СД2.

Ингибиторы ДПП-4 в соответствии с данными метаанализов — это класс препаратов с нейтральным влиянием на массу тела. Однако в рамках некоторых исследований при добавлении к терапии иДПП-4 было показано снижение массы тела.

В исследовании ENDURE [8], целью которого была оценка эффективности и безопасности терапии алоглиптином по сравнению с терапией глипизидом в комбинации с метформином, было получено среднее снижение массы тела -0,68 и -0,89 для группы алоглиптина 12,5 и 25 мг соответственно и повышение массы тела на 0,95 кг для группы пациентов, получавших глипизид ($p < 0,001$ для обеих дозировок в сравнении с глипизидом).

Результаты наблюдательной программы «Диа-Да» по изучению эффективности и безопасности применения препарата из группы ингибиторов ДПП-4 ситаглиптина в комбинации с метформином в регионах Российской Федерации показали, что достижение целевых значений гликемии не сопровождалось увеличением массы тела. В то же время через 6 мес терапии имела отчетливая, но недостоверная тенденция к снижению массы тела [9].

В рандомизированном исследовании VERIFY [10] оценивались результаты использования ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина в терапии пациентов в дебюте СД2. За время 5-летнего наблюдения в ходе VERIFY, кроме более длительного удержания целевых значений HbA_{1c} на фоне ранней комбинированной терапии, было показано снижение средней массы тела участников исследования с $85,4 \pm 0,6$ кг до $84,5 \pm 0,6$ кг. При этом динамика кривых изменения массы тела в VERIFY [10] демонстрирует наиболее выраженное снижение в самом начале лечения, в течение первых 3–6 мес наблюдения за пациентами.

Следует отметить, что в исследовании ENTIRE снижение массы тела также было отмечено в большей степени в популяции пациентов с меньшей длительностью СД2.

Динамика ЛПНП

В 2012 г. Monami и соавт. был выполнен метаанализ результатов рандомизированных клинических исследований [11], в котором, среди прочих, оценивались экстрагликемические эффекты ингибиторов ДПП-4. В этой работе, так же как и в ENTIRE, было показано снижение показателей общего холестерина и триглицеридов (среднее снижение общего холестерина составило -0,18, 95% ДИ [-0,29–0,06] ммоль/л, $p = 0,002$). Клиническое значение этого небольшого, но статистически значимого различия является спорным, но тем не менее, данный эффект упоминается как возможный благоприятный «непрямой» эффект ингибиторов ДПП-4.

Снижение ЛПНП в ENTIRE было более выраженным: -0,6 ммоль/л от исходного значения к визиту 3 в общей популяции пациентов. При выделении группы пациентов, которые снизили этот показатель в данном субанализе данных, результат составил -0,87, 95% ДИ [-0,94–0,79] ммоль/л. Возможным объяснением большего снижения ЛПНП в ENTIRE, чем в метаанализе Monami, может быть большая гетерогенность данных, которые использовались при создании метаанализа, а также то, что российская популяция пациентов ENTIRE исходно включала пациентов с относительно более высокими показателями общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, а также с большими ИМТ и массой тела соответственно.

Следует отметить, что оценка влияния алоглиптина на прогрессирование атеросклероза уже выполнялась ранее в рамках отдельного проспективного многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования SPEAD-A [12]. Данное исследование было посвящено оценке динамики толщины комплекса интима-медиа у пациентов с СД2. В данной работе в течение 2 лет наблюдения была показана существенная клинически значимая положительная динамика данного показателя на фоне применения алоглиптина по сравнению со стандартной терапией (динамика уменьшения толщины комплекса интима-медиа, определенная с использованием ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) брахиоцефальных артерий, составила -0,026 мм, в сравнении с +0,005 мм, $P = 0,013$). Кроме снижения этого показателя в группе пациентов, леченных алоглиптином, было также показано снижение ЛПНП на -0,4 ммоль/л. Ряд исследователей объясняют полученные результаты изменением регуляции липопротеинового транспорта в кишечнике и, как следствие, снижением объема циркулирующих хиломикронов [13, 14].

Артериальное давление

Препараты группы иДПП-4 используются в качестве гипогликемических препаратов. Тем не менее в дополнение к сахароснижающему эффекту неоднократно было показано влияние на показатели АД. Ранее проведенные исследования показали, что влияние иДПП-4 на АД происходит через сложный механизм, связанный с нервной регуляцией, влиянием на функцию почек, тонус кровеносных сосудов [15–20]. Есть предположения,

Таблица 4. Клинические характеристики, ассоциированные с выраженным эффектом снижения показателей углеводного обмена, липидов, артериального давления и массы тела

Более выраженное снижение	Более молодой возраст	Более высокие исходные показатели	Небольшая длительность СД 2 типа
HbA _{1c}	Да	Да	Да
Липиды	Нет	Да	Нет
Масса тела	Да	Да	Да
АД	Нет	Да	Да

что иДПП-4 улучшают эндотелиальную функцию сосудов у пациентов с гипертонической болезнью, подавляя воспалительные реакции и снижая интенсивность реакций окислительного стресса [21]. Анализ данных более чем 2000 пациентов, ранее не получавших лечения по поводу СД2, которым был назначен иДПП-4 [17], показал снижение систолического АД (с исходных $132,5 \pm 0,32$ до $129,8 \pm 0,34$ мм. рт.ст; $p < 0,0001$), диастолического АД (с $81,2 \pm 0,18$ до $79,6 \pm 0,19$ мм рт.ст; $p < 0,0001$), что согласуется с результатами исследования ENTIRE. При этом, как и в ENTIRE, было продемонстрировано снижение уровня ЛПНП (с $3,17 \pm 0,02$ до $3,04 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,0001$), а также уровня триглицеридов натощак (с $2,00 \pm 0,02$ до $1,80 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,0001$).

Заключение по дискуссии

На основании данных исследования ENTIRE в условиях реальной клинической практики назначение алоглиптина пациентам в дебюте заболевания, а также добавление препарата к текущей сахароснижающей терапии позволяло достичь целевых значений показателей углеводного обмена, а также получить ряд дополнительных преимуществ, таких как снижение массы тела, уменьшение выраженности дислипидемии и снижение АД у большинства пациентов.

Полученные данные говорят о том, что отвечают на терапию алоглиптином более выраженным снижением HbA_{1c} пациенты более молодого возраста с небольшой длительностью СД2. При этом в абсолютных значениях гликированный гемоглобин, ЛПНП и АД снижались в большей степени у тех пациентов, которые имели более высокие исходные значения данных параметров (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о важности корректного сбора и интерпретации клинико-анамнестических и демографических данных при подборе ССП в условиях рутинной клинической практики. В свою очередь, адекватная гипогликемическая терапия является залогом повышения качества и продолжительности жизни пациентов с СД2.

Ограничения исследования

Как и любое неинтервенционное исследование, данная работа имеет свои ограничения, связанные с отсутствием рандомизации и группы контроля.

На полученные результаты могли повлиять дополнительные назначения препаратов, оказывающих воздействие на показатели липидов, АД, и др., которые, в соответствии с наблюдательным характером исследования, могли осуществляться лечащими врачами. К сожалению,

характер имеющейся базы данных не позволяет вычлнить пациентов без дополнительных назначений.

Тем не менее значительный объем выборки пациентов позволяет сделать вывод о том, каким пациентам в реальной практике назначается препарат алоглиптин и каких клинических эффектов можно ожидать от данного решения.

Также необходимо понимать, что данная работа представляет собой субанализ данных исследования, которое не было изначально запланировано для того, чтобы оценить влияние тех факторов, о которых шла речь в данной работе.

Кроме того, при оценке данной работы следует принимать во внимание и критерии включения и исключения из исследования, которые могут ограничивать интерпретацию данной работы для клинической практики. Тем не менее полученные данные позволяют рассматривать результаты в качестве поисковых гипотез для дальнейших исследований в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение алоглиптина в качестве монотерапии или в добавление к текущей сахароснижающей терапии было оценено в рутинной клинической практике на российской популяции в исследовании ENTIRE. Интенсификация терапии с помощью алоглиптина у большинства пациентов позволяла достичь компенсации углеводного обмена и умеренного снижения массы тела, АД и показателей ЛПНП. Наиболее часто достижение целевых показателей HbA_{1c} наблюдалось у пациентов молодого возраста с меньшей длительностью СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовом обеспечении ООО «Такеда Фармасьютикалс».

Конфликт интересов. Шестакова М.В. как национальный координатор исследования принимала участие в экспертных советах, связанных с проведением исследования.

Качко В.А. – медицинский советник компании ООО «Такеда Фармасьютикалс».

Участие авторов. Шестакова М.В., Шестакова Е.А. и Качко В.А. принимали участие в анализе полученных данных и написании текста, все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности. Научно-техническая поддержка в подготовке рукописи и анализе данных для данной статьи выполнена группой MAG (Medical Advisors Group, <http://mdwrt.com>) в лице Якова Пахомова и Ильдара Хасанова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск // Сахарный диабет. — 2019. — Т.22. — №S1-1. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1-1):1–121. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM22S1.
2. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, et al., Group AS 008. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(1):46–55. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01933.x.
3. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 010 Group. 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. doi: 10.2337/dc08-1035.
4. Шестакова М.В., Качко В.А. ENTIRE: исследование реальной клинической практики применения алоглиптина в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в РФ // РМЖ. — 2019. — Т.27. — №8-1. — С. 3–10. [Shestakova MV, Kachko VA. ENTIRE: real clinical practice study on alogliptin application in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. *RMJ*. 2019;27(8-1):3–10. (In Russ.)]
5. Eliasson B, Möller-Goede D, Eeg-Olofsson K, 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;55:915–925. doi: 10.1007/s00125-011-2447-3.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
7. Home PD, Shen C, Hasan MI, et al. Predictive and explanatory factors of change in HbA1c in a 24-week observational study of 66,726 people with type 2 diabetes starting insulin analogs. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1237–1245. doi: 10.2337/dc13-2413.
8. 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. doi: 10.1111/dom.12377.
9. Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да» // Сахарный диабет. — 2010. — №3. — С. 57–60. [Shestakova MV. Experience with sitagliptin (the first DPP-4 inhibitor) application to the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results of the Dia-Da observation program. *Diabetes Mellitus*. 2010;(3):57–60. (In Russ.)]
10. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
11. Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, et al. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2012;29(9):736–746. doi: 10.1007/s12325-012-0045-5.
12. Mita T, Katakami N, Yoshii H, et al. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the study of preventive effects of alogliptin on diabetic atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care*. 2016;39(1):139–148. doi: 10.2337/dc15-0781.
13. Xiao C, Dash S, Morgantini C, et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, acutely inhibits intestinal lipoprotein particle secretion in healthy humans. *Diabetes*. 2014;63(7):2394–2401. doi: 10.2337/db13-1654.
14. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017;136(9):849–870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136.
15. Ogawa S, Ishiki M, Nako K, et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J Exp Med*. 2011;223(2):133–135. doi: 10.1620/tjem.223.133.
16. Duvnjak L, Blaslov K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:26. doi: 10.1186/s13098-016-0144-6.
17. Evans M, Schweizer A, Foley JE. Blood pressure and fasting lipid changes after 24 weeks' treatment with vildagliptin: a pooled analysis in > 2,000 previously drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:337–340. doi: 10.2147/VHRM.S112148.
18. Chen K, Zhuo T, Wang J, Mei Q. Saxagliptin upregulates nesfatin-1 secretion and ameliorates insulin resistance and metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(7):336–341. doi: 10.1089/met.2018.0010.
19. Yuasa S, Sato K, Furuki T, et al. Primary care-based investigation of the effect of sitagliptin on blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes. *J Clin Med Res*. 2017;9(3):188–192. doi: 10.14740/jocmr2820w.
20. Mason RP, Jacob RF, Kubant R, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with saxagliptin enhanced nitric oxide release and reduced blood pressure and sICAM-1 levels in hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60(5):467–473. doi: 10.1097/FJC.0b013e31826be204.
21. Zhang J, Chen Q, Zhong J, et al. DPP-4 Inhibitors as potential candidates for anti-hypersensitive therapy: improving vascular inflammation and assisting the action of traditional antihypertensive drugs. *Front Immunol*. 2019;10:1050. doi: 10.3389/fimmu.2019.01050.

Рукопись получена: 14.01.2020. Одобрена к публикации: 29.05.2020. Опубликовано online: 28.07.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Шестакова Екатерина Анатольевна, к.м.н. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru
Качко Вера Александровна [Vera A. Kachko, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0617-7312>; eLibrary SPIN: 5869-7470; e-mail: Vera.Kachko@takeda.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Качко В.А. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE// Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 49–60. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12273>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Shestakova EA, Kachko VA. Specific features of the use of Alogliptin in various groups of patients with type 2 diabetes mellitus: additional results of the ENTIRE study. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):49–60. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12273>

ПОИСК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ НАРУШЕНИЯ ФЕРРОКИНЕТИКИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© Н.Н. Мусина^{1*}, Т.В. Саприна¹, Т.С. Прохоренко^{1,2}, А.П. Зима¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Томский региональный центр крови, Томск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Известно, что метаболические нарушения при сахарном диабете имеют регулирующее влияние на феррокинетику, в связи с чем сахарный диабет часто сопровождается различными нарушениями обмена железа — как анемией, так и вторичной перегрузкой железом. Основной проблемой является своевременная и точная дифференциальная диагностика между анемией хронических заболеваний и железодефицитной анемией. Для решения данной проблемы необходимо установление надежных лабораторных маркеров анемии хронических заболеваний, а также понимание того, какие метаболические нарушения могут приводить к возникновению и утяжелять течение данного вида анемии.

ЦЕЛЬ. Изучить частоту встречаемости нарушений феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом, а также установить клиничко-биохимические корреляции, значимые в дифференциальной диагностике различных нарушений обмена железа — железодефицитной анемии, анемии хронических заболеваний и синдрома дисметаболической перегрузки железом — при сахарном диабете.

МЕТОДЫ. Дизайн исследования — одномоментное обсервационное одноцентровое. Исследование проводилось на базе эндокринологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ г. Томска. В исследование были включены 76 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Всем пациентам проводились: оценка антропометрических данных; исследование гликированного гемоглобина; исследование уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. Также оценивались количество эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита и биохимические показатели обмена железа — концентрации сывороточного железа и ферритина; проводилась оценка концентрации гепсидина и неспецифических маркеров воспаления — скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 76 включенных в исследование пациентов 20 человек (26,3%) страдали сахарным диабетом 1 типа и 56 (73,3%) — сахарным диабетом 2 типа. Параметры феррокинетики значимо не различались у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, при этом в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа уровни СРБ ($p=0,034$) и лейкоцитов крови ($p=0,020$) были достоверно выше, чем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Как в общей выборке пациентов с нарушениями углеводного обмена, так и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в структуре анемического синдрома преобладала анемия хронических заболеваний. После разделения общей выборки пациентов на группы по виду анемического синдрома — отсутствие анемии, анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия — был проведен сравнительный анализ средних значений маркеров воспаления и уровня гепсидина в данных группах. Было установлено, что у пациентов с анемией хронических заболеваний уровень гепсидина достоверно выше, чем у пациентов без анемического синдрома ($p=0,033$). Парный корреляционный анализ показал наличие положительной корреляции СОЭ с микроальбуминурией ($r=0,515$; $p<0,0001$), уровнем креатинина ($r=0,467$; $p<0,0001$) и отрицательной — с СКФ ($r=-0,436$; $p<0,0001$) и железом сыворотки ($r=-0,276$; $p=0,017$). В результате ROC-анализа наибольшую информативность в диагностике анемии хронических заболеваний показали: ферритин — чувствительность 78%, специфичность 52% при диагностическом пороге 75,5 нг/мл (площадь под кривой 0,695; $p=0,006$); СОЭ — чувствительность 67%, специфичность 64% при диагностическом пороге 15,5 мм/ч (площадь под кривой 0,750; $p=0,040$) и СРБ — чувствительность 67%, специфичность 64% при диагностическом пороге 5,2 нг/мл (площадь под кривой 0,646; $p<0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, исследованные маркеры воспаления — СОЭ и СРБ, а также гепсидин в совокупности с классическим диагностическим параметром — ферритином продемонстрировали высокую ценность в диагностике анемии хронических заболеваний и могут быть внесены в модифицированный алгоритм дифференциальной диагностики анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, анемия хронических заболеваний, железодефицитная анемия, гепсидин, С-реактивный белок, воспаление.

SEARCHING FOR ADDITIONAL MARKERS OF IMPAIRED IRON METABOLISM IN DIABETES MELLITUS

© Nadezhda N. Musina^{1*}, Tatiana V. Saprina¹, Tatiana S. Prokhorenko^{1,2}, Anastasia P. Zima¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Regional Blood Center, Tomsk, Russia

BACKGROUND: It is known that metabolic disorders in diabetes mellitus have a regulating effect on ferrokinetics, and therefore diabetes mellitus is often accompanied by various disorders of iron metabolism, both anemia and secondary iron overload. The main problem is timely and accurate differential diagnosis between anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia. It is necessary to establish reliable laboratory markers of anemia of chronic diseases in order to solve this problem, as well as to understand what metabolic disorders can lead to the occurrence and aggravate the course of this type of anemia.

AIMS: To study the frequency of occurrence of violations of ferrokinetics in patients with diabetes mellitus, as well as to establish clinical and biochemical correlations that are significant in the differential diagnosis of various disorders of iron metabolism: iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases and dysmetabolic iron overload syndrome in diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: The research design a single-stage observational single-center research. The research was conducted on the basis of the endocrinological clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Siberian State Medical University in Tomsk. The research included 76 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. We conducted an assessment of all patients as follows: anthropometric data assessment; glycated hemoglobin study; creatinine level study with the calculation of glomerular filtration rate (GFR) using the CKD-EPI formula. We also evaluated the number of erythrocytes, reticulocytes, the hemoglobin concentration, haematocrit level and biochemical parameters of iron metabolism: serum iron and ferritin concentrations; the concentration of hepsidin and non-specific markers of inflammation: erythrocyte sedimentation rate (ESR) and highly sensitive C-reactive protein (CRP).

RESULTS: 20 people (26.3%) of the 76 patients included in the study, had type 1 diabetes mellitus and 56 people (73.3%) had type 2 diabetes mellitus. The parameters of ferrokinetics did not significantly differ in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, while in the group of patients with 20 patients (26.3%) from the 76 ones included into the research had type 1 diabetes mellitus and 56 (73.3%) from them had type 2 diabetes mellitus. The parameters of ferrokinetics did not significantly differ in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, while in the group of patients with type 2 diabetes mellitus, the levels of CRP ($p=0.034$) and blood leukocytes ($p=0.020$) were significantly higher than in patients with type 1 diabetes mellitus. Both in the main group of patients with impaired carbohydrate metabolism, and in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia of chronic diseases prevailed in the structure of the anemia syndrome. After dividing the main group of patients into groups by type of anemia syndrome: absence of anemia, anemia of chronic diseases and iron deficiency anemia, a comparative analysis of the average values of markers of inflammation and the level of hepsidin in these groups was performed. It was found that in patients with anemia of chronic diseases, the level of hepsidin is significantly higher than in patients without anemic syndrome ($p=0.033$). Paired correlation analysis showed a positive correlation of ESR with microalbuminuria ($r=0.515$; $P<0.0001$), creatinine level ($r=0.467$; $P<0.0001$) and negative — with GFR ($r=-0.436$; $P<0.0001$) and iron in serum ($r=-0.276$; $p=0.017$). As the result of ROC analysis the most informative in the diagnosis of anemia of chronic disease were: ferritin — sensitivity 78%, specificity 52% with a diagnostic threshold of 75.5 ng/ml (area under the curve 0,695; $p=0.006$); ESR — sensitivity 67%, specificity 64% with a diagnostic threshold of 15.5 mm/HR (area under the curve of 0.750 in; $p=0.040$) and the CRP — sensitivity 67%, specificity 64% with a diagnostic threshold of 5.2 ng/ml (area under the curve 0,646; $p<0.0001$).

CONCLUSION: Thus, the studied markers of inflammation — ESR and CRP, as well as hepsidin in combination with the classic diagnostic parameter — ferritin, demonstrated high value in the diagnosis of anemia of chronic diseases and can be included in the modified algorithm for differential diagnosis of anemia syndrome in patients with diabetes mellitus.

KEYWORDS: *diabetes mellitus, anemia of chronic diseases, iron deficiency anemia, hepsidin, C-reactive protein, inflammation.*

ОБОСНОВАНИЕ

Известно, что метаболические нарушения при сахарном диабете имеют, в том числе, и регулирующее влияние на феррокинетику [1], в связи с чем сахарный диабет часто сопровождается различными нарушениями обмена железа — как анемией, так и вторичной перегрузкой железом [2, 3, 4]. Анемия является распространенным и часто несвоевременно диагностируемым осложнением сахарного диабета 1 и 2 типа. При высокой частоте развития анемии у пациентов с нарушениями углеводного обмена этиология и патогенез ее различны. При этом основной

проблемой является своевременная и точная дифференциальная диагностика между анемией хронических заболеваний (называемой еще анемией воспаления или железоперераспределительной анемией) и железодефицитной анемией. Для решения данной проблемы необходимо установление надежных лабораторных маркеров анемии хронических заболеваний, а также понимание того, какие метаболические нарушения могут приводить к возникновению и утяжелять течение данной анемии. В последние годы особое внимание уделяется роли гепсидина в регуляции метаболизма железа. Согласно данным литературы, у пациентов с сахарным диабетом продукция гепсидина

может снижаться [1], сопровождаясь синдромом перегрузки железом, или повышаться и приводить к развитию анемии хронических заболеваний [2–4]. Известно, что сахарный диабет и ожирение относятся к состояниям, сопровождающимся хроническим системным воспалением и повышением уровней провоспалительных маркеров — интерлейкинов (IL-1 β , IL-6), С-реактивного белка (СРБ), активирующих сигнальный путь JAK/STAT с повышением экспрессии гена *HAMP* и синтеза гепсидина, что приводит к развитию анемии хронических заболеваний [5, 6]. Кроме указанного механизма развития анемии при сахарном диабете, возможной причиной нарушения синтеза гепсидина является хроническая болезнь почек. С потерей функционирующей паренхимы почек и снижением клиренса креатинина регистрируется одновременное снижение продукции эритропоэтина, который в норме подавляет образование гепсидина гепатоцитами, что способствует повышению уровня данного пептида в крови [7]. Таким образом, изучение структуры дисрегуляции обмена железа при диабете, уточнение особенностей патогенеза анемии хронических заболеваний, развившейся и протекающей на фоне сахарного диабета, а также совершенствование методов диагностики нарушений феррокинетики у лиц с патологией углеводного обмена представляется актуальной задачей.

ЦЕЛЬ

Изучить частоту встречаемости нарушений феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом, а также установить клиничко-биохимические корреляции, значимые в дифференциальной диагностике различных нарушений обмена железа — сидеропенической анемии, анемии хронических заболеваний и синдрома дисметаболической перегрузки железом — при сахарном диабете.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования — одномоментное обсервационное одноцентровое исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование являлись: наличие установленного диагноза сахарного диабета 1 или 2 типа, возраст пациента от 18 до 70 лет, стаж заболевания от 1 года до 30 лет, уровень гликированного гемоглобина 6,5% и выше, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI выше 15 мл/мин (стадия хронической болезни почек (ХБП) С1–С4). Критерии исключения: инфекционные заболевания в стадии обострения — такие заболевания, как ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты с любой степенью активности, цирроз печени вирусной и аутоиммунной этиологии, туберкулез; онкологические заболевания; наличие в анамнезе гемотрансфузий в период 1 месяца до включения в исследование и во время исследования; пред- и постоперационный период; острая почечная, печеночная, сердечная недостаточность, СКФ ниже 15 мл/мин, стадия протеинурии; декомпенсация сахарного диабета с наличием кетоацидоза/осмотической дегидратации; прием препаратов железа; отказ пациента от участия в исследовании, неподписанное информированное согласие.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе эндокринологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ г. Томска. В исследование были включены 76 пациентов с сахарным диабетом.

Продолжительность исследования

Набор пациентов в исследование проводился в течение одного года (2018–2019 гг.). В исследование включались пациенты, находящиеся на плановой госпитализации в эндокринологической клинике.

Описание медицинского вмешательства

Материалом исследования являлись сыворотка и плазма венозной крови, взятые утром натощак из локтевой вены в количестве 10 мл в вакуумные пробирки BD Vacutainer.

Исходы исследования

В результате исследования планируется установить частоту и структуру нарушений обмена железа у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов (железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, дисметаболическая перегрузка железом). Планируется исследовать и сравнить основные гематологические и биохимические показатели обмена железа, такие как количество эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита, концентрация сывороточного железа, ферритина и гепсидина у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Также планируется исследовать и сравнить концентрации маркеров воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов и высокочувствительный С-реактивный белок у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Планируется установить информативность гепсидина, СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в дифференциальной диагностике анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом.

Методы регистрации исходов

Всем пациентам проводились: оценка антропометрических данных; исследование гликированного гемоглобина как основного параметра оценки компенсации углеводного обмена — с использованием анализатора D10 (BIO-RAD, США); исследование уровня креатинина с использованием анализатора ARCHITECT i2000SR (Abbott, США) с расчетом СКФ по формуле CKD-EPI. Также оценивались основные гематологические показатели (количество эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита) — с использованием гематологического анализатора XN1000 (Sysmex, Япония), а также биохимические показатели обмена железа — концентрация сывороточного железа (мкмоль/л) и ферритина (нг/мл) — с использованием анализатора ARCHITECT i2000SR (Abbott, США). Также среди всех включенных в исследование пациентов проводилась оценка концентрации гепсидина (пг/мл) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Cloud Clone, США), а также маркеров воспаления — СОЭ гематологическим анализатором XN1000 (Sysmex, Япония) и высокочувствительного СРБ (нг/мл) методом иммуноферментного анализа (ИФА) («Вектор Бест», Россия). Диагноз анемии устанавливался в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению железодефицитной анемии (Румянцев А.Г., Масчан А.А. и др., 2015 г.) [8]

и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению анемии хронических болезней (Румянцев А.Г., Масчан А.А., 2014 г.) [9].

Анализ в подгруппах

Все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы: первая — пациенты с сахарным диабетом 1 типа и вторая — пациенты с сахарным диабетом 2 типа. Данное исследование не предполагало группы контроля.

Этическая экспертиза

Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, номер протокола 5596 от 06.11.2017 г.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ SPSS Statistics 23. С целью установления объема выборки был использован калькулятор расчета выборки, при выборе доверительного интервала, равного 5, необходимый размер репрезентативной выборки составил от 70 человек. Также использовалась последовательная стратегия расчета объема выборки с учетом коэффициента вариации (=среднеквадратичное отклонение от среднееарифметического в процентах), по результатам которой необходимый объем выборки составил от 61 человека. Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Колмогорова–Смирнова. Пороговый уровень значимости (p) был принят равным 0,05. Полученные данные возраста, стажа заболевания, а также гликированного гемоглобина, индекса массы тела и микроальбуминурии не подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me , $Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Показатели феррокинетики и маркеров воспаления подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($m \pm \sigma$), проверка нормальности распределения проводилась по критерию Колмогорова–Смирнова. В целях установления значимости различий показателей между независимыми группами сравнения была проведена статистическая обработка с помощью критерия Манна–Уитни для двух групп. Для показателей, имевших нормальное распределение (показатели обмена железа, СОЭ и СРБ),

проводилась статистическая обработка с помощью критерия Стьюдента. Корреляцию между признаками оценивали с помощью критерия Спирмена для непараметрических данных. Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05. Статистическую значимость различий частоты встречаемости качественных признаков в анализируемых группах проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона с критическим уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Из 76 включенных в исследование пациентов 20 человек (26,3%) страдали сахарным диабетом 1 типа и 56 человек (73,3%) — сахарным диабетом 2 типа. Среди включенных в исследование пациентов было 28 (36,8%) мужчин и 48 (63,2%) женщин. Медиана возраста в общей выборке пациентов составила 55,5 [52,54–58,52] года; в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа — 43,15 [36,35–50,63] года, в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа — 59,91 [57,94–61,62] года. Группы пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов были сопоставимы по стажу заболевания (табл. 1).

Основные результаты исследования

Средний уровень гликированного гемоглобина среди всех включенных в исследование пациентов составил 9,29 [8,75–9,81]%; медиана индекса массы тела — 32,41 [30,78–34,31] кг/м². Пациенты с сахарным диабетом 2 типа имели достоверно более высокий уровень гликированного гемоглобина ($p=0,017$) и более высокий индекс массы тела ($p<0,0001$), чем пациенты с сахарным диабетом 1 типа. Так, средний уровень гликированного гемоглобина среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа составил 8,40 [7,60–9,19]%; средний индекс массы тела — 25,03 [22,95–27,46] кг/м². В группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа уровень гликированного гемоглобина составил в среднем 9,61 [9,07–10,27]%; индекс массы тела — 35,05 [33,25–36,98] кг/м². Средняя СКФ достоверно не различалась в группах с сахарным диабетом 1 и 2 типа и соответствовала ХБП стадии С2. Микроальбуминурия в среднем была выше в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа, чем у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, но различия были статистически не значимы ($p=0,177$).

Клиническая характеристика групп, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Показатель	Сахарный диабет 1 типа	Сахарный диабет 2 типа
Возраст, лет	43,15 [36,35–50,63]	59,91 [57,94–61,62]*
Длительность заболевания, лет	10,23 [7,06–13,12]	11,04 [9,48–12,56]
Индекс массы тела, кг/м ²	25,03 [22,95–27,46]	35,05 [33,25–36,98]*
Гликированный гемоглобин, %	8,40 [7,60–9,19]	9,61 [9,07–10,27]*
СКФ, мл/мин	80,16 [66,71–93,71]	75,81 [70,39–81,04]
МАУ, мг/л	100,71 [34,48–187,99]	43,92 [18,68–75,01]
АСТ, ЕД/л	22,41 [17,76–21,86]	27,10 [21,10–36,50]
АЛТ, ЕД/л	20,24 [17,50–22,77]	25,04 [20,60–30,87]

* $p < 0,05$

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров феррокинетики и маркеров воспаления у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов

Показатель	Сахарный диабет 1 типа	Сахарный диабет 2 типа
Гемоглобин, г/л	133,25±4,45	136,81±2,47
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,73±0,13	4,84±0,08
Ретикулоциты, %	1,52±0,21	2,20±0,40
Гематокрит, %	39,88±1,39	41,73±0,70
Железо, мкмоль/л	12,85±1,76	16,23±1,32
Ферритин, нг/мл	110,59±27,06	149,68±18,06
Гепсидин, пг/мл	8407,57±1124,72	7457,96±672,49
СОЭ, мм/ч	18,80±3,58	19,83±1,81
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,57±0,37	7,67±0,27*
СРБ, нг/мл	4,64±1,53	10,89±2,46*

*p<0,05

Параметры феррокинетики — гемоглобин, количество эритроцитов, ретикулоцитов, уровень гематокрита, ферритин, железо сыворотки и гепсидин — значительно не различались у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов (табл. 2). При этом в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа уровни СРБ (p=0,034) и лейкоцитов крови (p=0,020) были достоверно выше, чем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (см. табл. 2).

Для установления конкретного вида нарушения феррокинетики (железодефицитной анемии, анемии хронических болезней или синдрома дисметаболической перегрузки железом) использовались указанные выше клинические рекомендации. Однако в 35,1% случаев наблюдалась диссоциация параметров, используемых в качестве критериев диагностики (железо сыворотки, ферритин, гепсидин), и достоверно дифференцировать вид нарушения феррокинетики удалось только в остальных 64,9% случаев. Диагноз анемии и ее вид (железодефицитная/анемия хронических заболеваний) устанавливались в этом случае на основании диагностических критериев — уровень гемоглобина, содержание железа сыворотки, уровень ферритина крови; уровень гепсидина для установления типа ане-

мии в связи с диссоциацией параметров диагностики не учитывался.

Характеристика структуры анемического синдрома в исследуемых группах представлена в таблице 3.

Таким образом, как в общей выборке пациентов с нарушениями углеводного обмена, так и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в структуре анемического синдрома преобладала анемия хронических заболеваний. Следует отметить, что только у одного пациента из всей выборки имелись признаки перегрузки железом — повышение уровня железа до 60 мкмоль/л и ферритина до 500 нг/мл при нормальных значениях гемоглобина и гематокрита; данный пациент страдал сахарным диабетом 2 типа, у него также отмечалось значительное повышение активности трансаминаз — аспартатаминотрансфераза (АСТ) 200 ЕД/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 120 ЕД/л. В других случаях критериев перегрузки железом выявлено не было.

После разделения общей выборки пациентов на группы по виду анемического синдрома — отсутствие анемии, анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия — был проведен сравнительный анализ средних значений маркеров воспаления и уровня гепсидина в данных группах (табл. 4).

Таблица 3. Структура анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа

Наличие и вид анемии	Общая выборка пациентов (n=76)	Сахарный диабет 1 типа (n=20)	Сахарный диабет 2 типа (n=56)
Железодефицитная анемия, % (n)	15,8 (12)	30,0 (6)	10,7 (6)
Анемия хронических заболеваний, % (n)	38,1 (29)	30,0 (6)	41,1 (23)
Отсутствие анемии, % (n)	46,1 (35)	40 (8)	48,2 (27)

Таблица 4. Концентрация гепсидина и неспецифических маркеров воспаления в зависимости от наличия и вида анемии

Показатель	Анемия хронических заболеваний	Железодефицитная анемия	Нет анемии
Гепсидин, пг/мл	8324,59±959,78*	110606,30±1440,49*	6151,52±723,99
СОЭ, мм/ч	27,25±3,12*	18,58±3,47	13,56±1,49
СРБ, нг/мл	14,37±4,56	5,28±1,46	6,16±0,93
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8,00±0,39	6,87±0,62	7,04±0,30

*p<0,05 — относительно пациентов без анемии

Было установлено, что у пациентов с анемией хронических заболеваний уровень гепсидина достоверно выше, чем у пациентов без анемического синдрома ($p=0,033$). Однако у пациентов с железодефицитной анемией уровень гепсидина был также достоверно выше, чем у пациентов без анемического синдрома ($p=0,009$), и выше, чем в случае анемии хронических заболеваний, что несколько отличается от данных литературы [3, 4], в том числе расходится с данными, представленными в национальных клинических рекомендациях [8, 9]. Достоверных различий в уровне СРБ между группами в зависимости от наличия и вида анемического синдрома получено не было, но наблюдались более высокие значения данного маркера воспаления у пациентов с анемией хронических заболеваний в сравнении как с пациентами без анемии ($p=0,058$), так и с пациентами с железодефицитной анемией ($p=0,066$). Кроме того, в группе анемии хронических заболеваний были достоверно выше значения СОЭ в сравнении с пациентами без анемического синдрома ($p<0,0001$). СОЭ в группах анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии также различались и была выше в первом случае, но достоверность различий не была достигнута ($p=0,074$). В группе пациентов без анемии значения СОЭ были также ниже, чем у пациентов с железодефицитной анемией, но без статистической достоверности ($p=0,203$). Таким образом, в случае наличия анемического синдрома имело место повышение значений маркеров воспаления, таких как СРБ, СОЭ и гепсидин, наиболее выраженное при анемии хронических заболеваний.

Был проведен парный корреляционный анализ как в общей выборке пациентов, так и в отдельных группах пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов. В результате парного корреляционного анализа в общей выборке пациентов была выявлена положительная корреляционная связь уровня гепсидина с длительностью заболевания ($r=0,260$; $p=0,028$), что характеризует повышение риска развития анемии хронических заболеваний с увеличением длительности сахарного диабета. Со скоростью оседания эритроцитов положительно коррелировали микроальбуминурия ($r=0,515$; $p<0,0001$), концентрация креатинина ($r=0,467$; $p<0,0001$) и отрицательно коррелировали СКФ ($r=-0,436$; $p<0,0001$) и содержание сывороточного железа ($r=-0,276$; $p=0,017$). Данные корреляционные связи отражают роль нарушения функции почек, прогрессирующего с течением времени при длительно текущем диабете, в развитии системного воспаления и анемии. Микроальбуминурия отрицательно коррелировала также с содержанием эритроцитов ($r=-0,370$; $p=0,002$) и уровнем гемоглобина ($r=-0,295$; $p=0,013$), что отражает роль нарушения функции почек в развитии анемического синдрома. Кроме того, отмечалась положительная корреляционная связь уровня ферритина с активностью трансаминаз — АСТ ($r=0,455$; $p<0,0001$) и АЛТ ($r=0,451$; $p<0,0001$) и концентрацией СРБ ($r=0,310$; $p=0,008$), что отражает роль нарушения функции печени в развитии системного воспаления и дисметаболической перегрузки железом. Содержание железа сыворотки также положительно коррелировало с активностью как АСТ ($r=0,489$; $p<0,0001$), так и АЛТ ($r=0,498$; $p<0,0001$).

Парный корреляционный анализ в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа также выявил наличие

положительной корреляции значений СОЭ с микроальбуминурией ($r=0,412$; $p=0,002$) и содержанием креатинина ($r=0,458$; $p=0,001$), отрицательной — с СКФ ($r=-0,368$; $p=0,006$), содержанием железа сыворотки ($r=-0,283$; $p=0,038$), количеством эритроцитов ($r=-0,639$; $p<0,0001$), уровнем гемоглобина ($r=-0,453$; $p=0,001$) и гематокрита ($r=-0,472$; $p=0,001$). Данные корреляционные связи отражают роль нарушения функции почек, прогрессирующего при длительно текущем диабете, в развитии системного воспаления и анемии. В группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа, как и в общей выборке пациентов, концентрация ферритина положительно коррелировала с активностью трансаминаз крови — АСТ ($r=0,505$; $p<0,0001$) и АЛТ ($r=0,442$; $p=0,002$). Уровень железа сыворотки также положительно коррелировал с активностью как АСТ ($r=0,560$; $p<0,0001$), так и АЛТ ($r=0,559$; $p<0,0001$), что подтверждает роль нарушения функции печени в развитии системного воспалительного ответа и синдрома дисметаболической перегрузки железом.

В группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа были выявлены аналогичные корреляционные связи. Микроальбуминурия положительно коррелировала с СОЭ ($r=0,697$; $p=0,001$) и количеством лейкоцитов ($r=0,615$; $p=0,005$) и отрицательно — с количеством эритроцитов ($r=-0,510$; $p=0,026$). СОЭ положительно коррелировала с концентрацией креатинина ($r=0,501$; $p=0,024$), отрицательно — СКФ ($r=-0,553$; $p=0,012$). Кроме того, были выявлены корреляционные связи СОЭ с параметрами феррокинетики: положительная связь с количеством ретикулоцитов крови ($r=0,632$; $p=0,05$), отрицательная корреляционная связь с количеством эритроцитов ($r=-0,768$; $p<0,0001$), гемоглобина ($r=-0,527$; $p=0,017$) и гематокритом ($r=-0,556$; $p=0,021$), что отражает роль системного воспаления в развитии анемического синдрома у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Корреляционных связей параметров феррокинетики (ферритин, железо сыворотки) с активностью трансаминаз в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа выявлено не было.

Был проведен ROC-анализ, по результатам которого наибольшую информативность в диагностике анемии хронических заболеваний в общей выборке пациентов показали: ферритин — чувствительность 78%, специфичность 52% при диагностическом пороге 75,5 нг/мл (площадь под кривой 0,695; $p=0,006$); СОЭ — чувствительность 67%, специфичность 64% при диагностическом пороге 15,5 мм/ч (площадь под кривой 0,750; $p=0,040$) и СРБ — чувствительность 67%, специфичность 64% при диагностическом пороге 5,2 нг/мл (площадь под кривой 0,646; $p<0,0001$) (рис. 1).

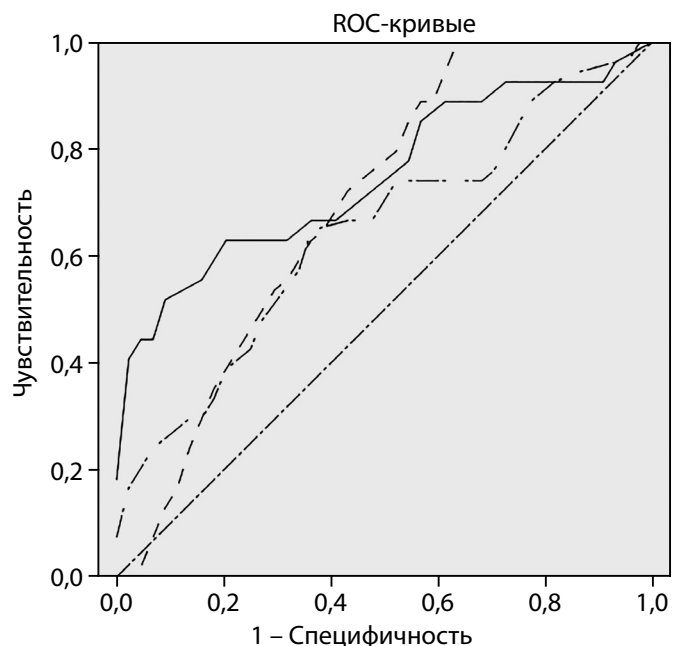
В группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа по результатам ROC-анализа наибольшей информативностью в диагностике анемии хронических заболеваний обладали те же показатели: ферритин — чувствительность 71%, специфичность 62% при диагностическом пороге 99,7 нг/мл (площадь под кривой 0,700; $p=0,0017$) (рис. 3); СОЭ — чувствительность 67%, специфичность 59% при диагностическом пороге 17,5 мм/ч (площадь под кривой 0,731; $p=0,006$) (рис. 2) и СРБ — чувствительность 71%, специфичность 55% при диагностическом пороге 5,6 нг/мл (площадь под кривой 0,644; $p=0,085$) (рис. 2), а также гепсидин — чувствительность

71%, специфичность 52% при диагностическом пороге 6545,5 пг/мл (площадь под кривой 0,631; $p=0,082$) (рис. 3).

Согласно результатам ROC-анализа, проведенного в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа, высокую информативность в диагностике анемии хронических заболеваний имели СОЭ — чувствительность 83%, специфичность 54% при диагностическом пороге 12,5 мм/ч (площадь под кривой 0,763; $p=0,076$) и ферритин — чувствительность 83%, специфичность 54% при

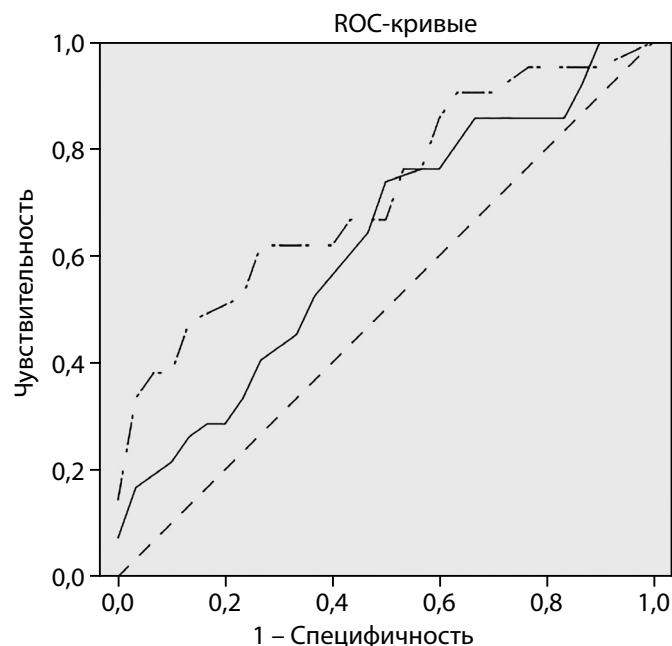
диагностическом пороге 44,5 нг/мл (площадь под кривой 0,667; $p=0,187$) (рис. 4).

Таким образом, исследованные маркеры воспаления — СОЭ и СРБ, а также гепсидин в совокупности с классическим диагностическим параметром — ферритином продемонстрировали высокую диагностическую ценность в отношении анемии хронических заболеваний и могут быть внесены в модифицированный алгоритм дифференциальной диагностики анемического синдрома.



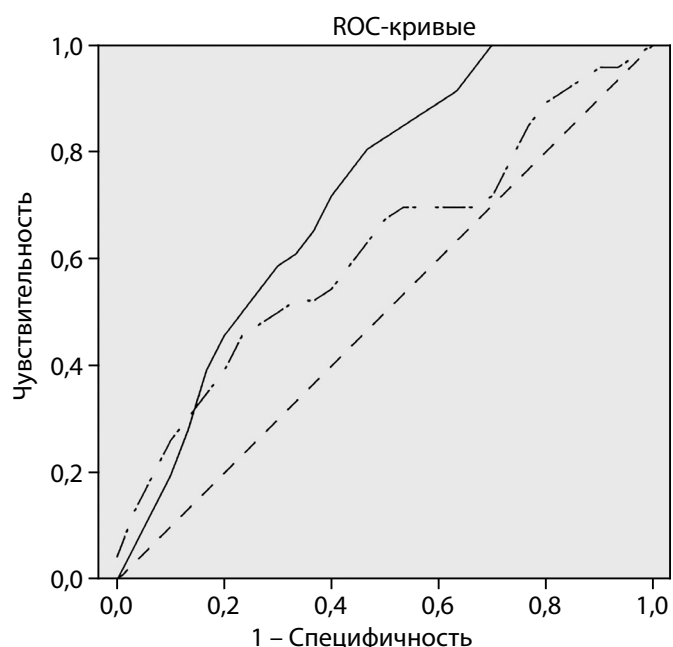
Диагональные сегменты, сгенерированные связями
— СОЭ — CRP — Ферритин — Опорная линия

Рисунок 1. Информативность ферритина, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов в диагностике анемии хронических заболеваний при сахарном диабете



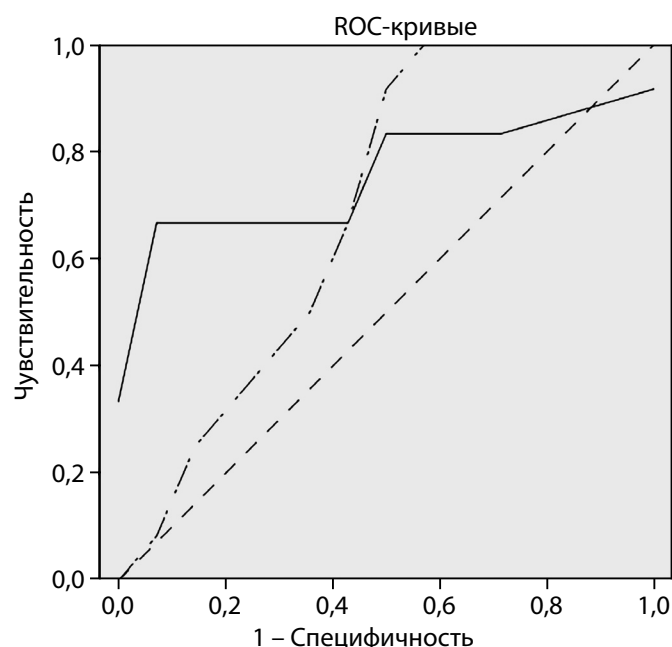
Диагональные сегменты, сгенерированные связями
— CRP — СОЭ — Опорная линия

Рисунок 2. Информативность С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов в диагностике анемии хронических заболеваний при сахарном диабете 2 типа



Диагональные сегменты, сгенерированные связями
— Ферритин — Гепсидин — Опорная линия

Рисунок 3. Информативность ферритина и гепсидина в диагностике анемии хронических заболеваний при сахарном диабете 2 типа



Диагональные сегменты, сгенерированные связями
— СОЭ — Ферритин — Опорная линия

Рисунок 4. Информативность ферритина и скорости оседания эритроцитов в диагностике анемии хронических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме и обсуждение основного результата исследования

В результате проведенного исследования было установлено, что среди обследованных пациентов сахарный диабет как 1, так и 2 типа более чем в 50% случаев сопровождается развитием анемического синдрома, при этом в структуре анемии при сахарном диабете 2 типа преобладает анемия хронических заболеваний. Данный вид анемии у пациентов с сахарным диабетом был ассоциирован с повышением маркеров воспаления — СОЭ, СРБ и количества лейкоцитов, а также с повышением содержания гепсидина крови. Согласно данным литературы, распространенность анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом несколько ниже [10, 11]. Так, по результатам исследования, проведенного в 2010 г. в республике Татарстан, частота развития анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом 1 типа составила 34%, при этом вид анемии зависел от наличия и выраженности диабетической нефропатии — у пациентов с сохраненной функцией почек и без клинических проявлений диабетической нефропатии преобладала железодефицитная анемия, у лиц со сниженной функцией почек — анемия хронических заболеваний [12]. Кроме того, в данном исследовании также имела место диссоциация параметров дифференциальной диагностики, а практически каждый третий случай анемии был расценен как сочетание анемии хронических заболеваний и истинного железодефицита [12]. По данным опубликованного в 2019 г. исследования, проведенного на базе БУЗ ВО «ВГКБСМП №10» г. Воронежа, частота встречаемости анемии в когорте пациентов с сахарным диабетом 2 типа составила 28,2%, структура анемического синдрома при этом не изучалась, но было отмечено, что у пациентов с хронической болезнью почек 1–3 стадии частота анемии была несколько выше и составляла 30,7% [13]. Масштабное исследование, проведенное в 2015 г. на базе «Мобильного Диабет-центра» в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», также показало, что распространенность анемии была выше в группах пациентов с хронической болезнью почек и составила 38,8% и 22,6% соответственно у пациентов с 1 и 2 типами сахарного диабета [14]. Изучение структуры анемического синдрома при этом не было целью исследования, а исследовалась зависимость частоты и тяжести анемии от наличия и стадии хронической болезни почек, в том числе микроальбуминурии. Так, было показано, что у больных с диабетическим поражением почек частота выявления анемии превышает таковую у больных с недиабетической почечной патологией без различия в степени ее тяжести [14]. Аналогичное исследование частоты анемии у пациентов с сахарным диабетом было проведено в Кувейте и опубликовано в 2017 г. [15]. Согласно результатам исследования, частота анемии у пациентов с сахарным диабетом составила 28,5% и была выше среди женщин (35,8%), чем среди мужчин (21,3%); было также показано, что частота развития анемии коррелировала с уровнями микроальбуминурии и креатинина и не зависела от гликемического контроля [15]. В целом стоит отметить, что в настоящее время как в России, так и за рубежом опубликовано довольно

небольшое количество работ, посвященных изучению структуры анемического синдрома у пациентов с нарушениями углеводного обмена и информативности диагностических критериев анемии при сахарном диабете.

В нашем исследовании было выявлено наличие положительной корреляционной связи между уровнем гепсидина и стажем сахарного диабета, что характеризует повышение риска развития анемии хронических заболеваний с увеличением длительности диабета. В обзоре литературы, опубликованном в 2018 г., приведен подробный анализ данных зарубежной литературы относительно механизмов регуляции продукции гепсидина и нарушения обмена данного пептида при различных нозологиях, в том числе сахарном диабете [16]. Как уже отмечалось, сахарный диабет и ожирение сопровождаются хроническим системным воспалением и повышением уровней IL-1 β , IL-6 и СРБ, участвующих в активации сигнального пути с повышением экспрессии гена *HAMP* и синтеза гепсидина, приводя таким образом к развитию анемии хронических заболеваний [5, 17]. Поскольку хроническая болезнь почек сопровождается наличием воспаления, продукция IL-6 и IL-1 β поддерживает активацию сигнального пути JAK/STAT, повышая транскрипцию гена *HAMP* и, соответственно, синтез гепсидина. С развитием хронической болезни почек также нарушается клиренс самого гепсидина и повышается его содержание в плазме крови, ограничивая таким образом биодоступность железа и усугубляя течение анемии хронических заболеваний [7]. Эти данные соотносятся с полученными в нашем исследовании результатами. Так, было выявлено наличие положительных корреляционных связей маркеров воспаления с креатинином и микроальбуминурией и отрицательных — со скоростью клубочковой фильтрации и такими параметрами феррокинетики, как железо сыворотки и уровень гемоглобина, что отражает роль прогрессирующего при длительном течении диабета нарушения функции почек в развитии системного воспаления и анемии. Выявленная в нашем исследовании сильная положительная корреляционная связь между уровнем активности печеночных трансаминаз, ферритином и железом сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также — с уровнем СРБ подтверждает роль нарушения функции печени в развитии системного воспаления и синдрома дисметаболической перегрузки железом. Согласно литературным данным, перегрузка железом с его избыточным отложением в печени часто сопровождается инсулинорезистентностью и предрасполагает к развитию сахарного диабета 2 типа [18]. Несомненно, целесообразными представляются изучение некоторых других маркеров воспаления — IL-1 β и IL-6, играющих роль в патогенезе анемии хронических заболеваний, и уточнение их информативности в дифференциальной диагностике анемического синдрома у лиц с нарушениями углеводного обмена. Также планируется расширение выборки пациентов с добавлением групп сравнения (пациенты с ожирением без нарушений углеводного обмена) и контроля (здоровые добровольцы без анемии).

Ограничения исследования

В данном исследовании выделить группу пациентов с дисметаболической перегрузкой железом на фоне нарушений углеводного обмена не удалось, вероятно,

ввиду относительно небольшого объема выборки. Определение классических параметров дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний — общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки не было целью исследования. Поскольку в исследование не включались пациенты с СКФ ниже 15 мл/мин, оценка уровня эритропоэтина не представлялась целесообразной. Трансферрин, являющийся одним из общепринятых параметров диагностики анемии хронических заболеваний, в ходе данной работы не определялся ввиду отсутствия на момент проведения исследования реактивов, однако оценка информативности трансферрина и растворимых рецепторов к трансферрину планируется в продолжении исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют предположить, что нарушения функции печени, почек и развитие системного субклинического воспаления при сахарном диабете являются значимыми факторами риска нарушений феррокине-тики и могут затруднять дифференциальную диагностику между железодефицитной анемией и анемией хронических заболеваний. Проведенный ROC-анализ продемонстрировал высокую информативность определения таких параметров, как гепсидин, СОЭ и СРБ,

в диагностике анемии хронических заболеваний. Данные маркеры, наряду с классическим диагностическим параметром — ферритином, могут быть включены в алгоритм дифференциальной диагностики анемического синдрома у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ Аспиранты №19-315-90061 «Взаимосвязь нарушений феррокине-тики и метаболических изменений при сахарном диабете».

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

Участие авторов. Мусина Н.Н. — разработка концепции и дизайна исследования; сбор материала; анализ и интерпретация данных; подготовка текста статьи; Саприна Т.В. — разработка концепции и дизайна; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Прохоренко Т.С. — сбор материала; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Зима А.П. — обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*. 2002;51(8):2348–2354. doi: 10.2337/diabetes.51.8.2348.
- Sam AH, Busbridge M, Amin A, et al. Hepcidin levels in diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med*. 2013;30(12):1495–1499. doi: 10.1111/dme.12262.
- Jiang F, Sun ZZ, Tang YT, et al. Hepcidin expression and iron parameters change in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(1):43–48. doi: 10.1016/j.diabres.2011.03.028.
- Aregbesola A, Voutilainen S, Virtanen JK, et al. Serum hepcidin concentrations and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(7):978–982. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.978.
- Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117(17):4425–4433. doi: 10.1182/blood-2011-01-258467.
- Jiang F, Sun ZZ, Tang YT, et al. Hepcidin expression and iron parameters change in type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract*. 2011;93(1):43–48. doi: 10.1016/j.diabres.2011.03.028.
- Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(9):1434–1443. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.01.014.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. — М., 2015. — 43 с. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Chernov VM, Tarasova IS. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zhelezodefitsitnoy anemii*. Moscow; 2015. 43 p. (In Russ).]
- Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии хронических болезней. — М., 2014. — 9 с. [Rumyantsev AG, Maschan AA. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu anemii khronicheskikh bolezney*. Moscow; 2014. 9 p. (In Russ).]
- Thomas M, Tsalamandris C, MacIsaac R, Jerums G. Anemia in diabetes: an emerging complication of microvascular disease. *Curr Diabetes Rev*. 2005;1(1):107–126. doi: 10.2174/1573399052952587.
- Angelousi A, Larger E. Anemia, a common but often unrecognized risk in diabetic patients: a review. *Diabetes Metab*. 2015;41(1):18–27. doi: 10.1016/j.diabet.2014.06.001.
- Куфелкина Т.Ю., Валеева Ф.В. Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2010. — №4. — С. 49–53. [Kufelkina TYu, Valeeva FV. Anemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;(4):49–53. (In Russ).]
- Семакова А.Д., Брыкова Я.И., Силина М.Н., Волюнкина А.П. Оценка распространенности анемии у больных с сахарным диабетом // *Центральный научный вестник*. — 2019. — Т.4. — №7. — С. 7–8. [Semakova AD, Brykova YaI, Silina MN, Volynkina AP. Estimation of the anemia prevalence in patients with diabetes mellitus. *Central Scientific Herald*. 2019;4(7):7–8. (In Russ).]
- Мартынов С.А., Шестакова М.В., Шилов Е.М., и др. Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т.20. — №5. — С. 318–328. [Martynov SA, Shestakova MV, Shilov EM, et al. Prevalence of anemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus with chronic renal disease. *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):318–328. (In Russ).] doi: 10.14341/DM9369.
- Alsayegh F, Waheedi M, Bayoud T, et al. Anemia in diabetes: experience of a single treatment center in Kuwait. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(4):383–388. doi: 10.1016/j.pcd.2017.04.002.
- Саприна Т.В., Зима А.П., Мусина Н.Н., и др. Патогенетические аспекты нарушения метаболизма гепсидина и феррокине-тики при патологии углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т.21. — №6. — С. 506–512. [Saprina TV, Zima AP, Musina NN, et al. Pathogenetic aspects of hepcidin metabolism and ferrocine-tics dysregulation in carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes mellitus*. 2018;21(6):506–512. (In Russ).] doi: 10.14341/DM9378.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–1276. doi: 10.1172/JCI20945.
- Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab*. 2013;17(3):329–341. doi: 10.1016/j.cmet.2013.02.007.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мусина Надежда Нурлановна**, аспирант [**Nadezhda N. Musina**, MD, PhD student];
адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2, Moscovski Trakt, Tomsk, 634050 Russian Federation];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7148-6739>; eLibrary SPIN: 3468-8160; e-mail: nadiezhda-musina@mail.ru

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatiana V. Saprina, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

Зима Анастасия Павловна, д.м.н., профессор [Anastasia P. Zima, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>; eLibrary SPIN: 5710-4547; e-mail: zima2302@gmail.com

Прохоренко Татьяна Сергеевна, к.м.н., н.с. [Tatiana S. Prokhorenko, MD, PhD, research associate];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8016-4755>; eLibrary SPIN: 1495-4127; e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мусина Н.Н., Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Зима А.П. Поиск дополнительных маркеров нарушения феррокинетики при сахарном диабете. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 61–70. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12277>

TO CITE THIS ARTICLE:

Musina NN, Saprina TV, Zima AP, Prokhorenko TS Searching for additional markers of impaired iron metabolism in diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):61–70. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12277>

АНАЛИЗ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА, ОСНОВНОГО ОБМЕНА И ЧАСТОТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

© Д.А. Беспалюк*, П.Л. Окоороков, И.С. Чугунов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Синдром Клайнфельтера (СК) – распространенное генетическое заболевание, характеризующееся гипергонадотропным гипогонадизмом. Высокий риск развития метаболических нарушений у пациентов с СК может объясняться наличием андрогенного дефицита, что приводит к снижению количества тощей массы и увеличению содержания жировой ткани в организме. Скорость основного обмена (ОО) определяется количеством тощей массы, а его снижение может способствовать набору веса и прогрессированию метаболических нарушений при СК.

ЦЕЛЬ. Анализ композиционного состава тела, оценка ОО и метаболического профиля у подростков с СК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 28 подростков с СК, сопоставимых по возрасту и стадии полового развития. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия клинико-лабораторных признаков гипогонадизма. Пациентам были проведены оценка метаболического профиля, биоимпедансометрия для анализа композиционного состава тела и непрямая респираторная калориметрия для оценки ОО.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 20 (71,4%) подростков определились нормальные показатели композиционного состава тела, избыток жировой массы – у 6 (21,4%) пациентов, дефицит жировой массы – в 7,2% случаев. Среди 6 пациентов с избытком жировой массы у трех отмечалось ожирение или избыточная масса тела, остальные имели нормальный SDS индекса массы тела (ИМТ). У 64,3% подростков выявлены нормальные показатели энергообмена в покое, у 6 (21,4%) – снижение скорости ОО, у 4 (14,3%) – повышение скорости ОО. При сравнительном анализе групп пациентов не выявлено статистически значимых различий по показателю ОО с поправкой на тощую массу (ОО/ТМ) ($p=0,36$). Инсулинорезистентность выявлена у 11 пациентов (39,3%), частота дислипидемии составила 3,6%. По уровням гликемии натощак и показателям липидного профиля исследуемые группы значимо не различались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У большинства подростков с СК определяются нормальные показатели композиционного состава тела и основного обмена, а также низкая частота метаболических нарушений, независимо от уровня общего тестостерона в крови. У части пациентов с нормальным SDS ИМТ выявляется избыток жировой массы. Отсутствие взаимосвязи уровня тестостерона с интенсивностью ОО может свидетельствовать о незначительном влиянии андрогенного дефицита на энергообмен в покое у подростков с СК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Клайнфельтера, основной обмен, композиционный состав тела.

EVALUATION OF BODY COMPOSITION, RESTING METABOLIC RATE AND FREQUENCY OF METABOLIC DISORDERS IN ADOLESCENTS WITH KLINEFELTER SYNDROME

© Daria A. Besspaljuk*, Pavel L. Okorokov, Igor S. Chugunov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Klinefelter syndrome (KS) is a common genetic disease characterized by hypergonadotropic hypogonadism. The high risk of developing of metabolic disorders in patients with KS is explained by the presence of androgen deficiency, which leads to a decrease in the amount of lean soft mass and an increase of the adipose tissue content. The basal metabolic rate (BMR) is determined by the amount of lean soft mass, and its reduction can contribute to weight gain and the progression of metabolic disorders in KS.

AIM: Body composition, assessment of basal metabolism and metabolic profile in adolescents with KS.

MATERIALS AND METHODS: The study included 28 adolescents with KS, comparable in age and stage of sexual maturation. All patients were divided into two groups depending on the presence of clinical laboratory signs of hypogonadism. Patients passed through the evaluation of metabolic profile, bioelectrical impedance analysis for the body composition and chamber-based indirect calorimetry for the evaluation of BMR.

RESULTS: Normal indicants of body composition were determined in 20 (71.4%) adolescents, excess of adipose mass – in 6 (21.4%) patients, and deficit of adipose mass – in 7.2% of cases. Among 6 patients with excess of adipose mass, three were obese or overweight, while the rest had normal SDS body mass index (BMI). 64.3% of adolescents showed normal indicants

of energy exchange at rest, 6 (21.4%) – a decrease of BMR, 4 (14.3%) – an increase of BMR. A comparative analysis of patient groups did not reveal statistically significant differences in BMR adjusted to a lean soft mass (OO/TM) ($p=0.36$). Insulin resistance was detected in 11 patients (39.3%), and the incidence of dyslipidemia was 3.6%. The groups did not significantly differ in terms of glycemia levels in the fasted state and lipid profile indicants.

CONCLUSION: Most adolescents with KS have normal indicants of body composition and basal metabolism, as well as a low frequency of metabolic disorders, regardless of the level of total testosterone in blood. In some patients with normal SDS BMI, excess of adipose mass is detected. The lack of correlation between the level of testosterone and the intensity of BMR may indicate a slight effect of androgen deficiency on energy exchange at rest in adolescents with KS.

KEYWORDS: Klinefelter syndrome, basal metabolism, body composition.

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Клайнфельтера (СК) является распространенной хромосомной аномалией с наличием в кариотипе одной или нескольких дополнительных X-хромосом. Данное заболевание характеризуется клинико-лабораторными проявлениями гипергонадотропного гипогонадизма и высокой частотой метаболических нарушений [1]. Примерно 50% взрослых пациентов с СК имеют ожирение с преимущественным распределением жира в абдоминальной области [2]. В ряде работ было продемонстрировано увеличение процентного содержания жировой ткани у детей и подростков с СК еще до появления признаков гипогонадизма и даже при нормальном индексе массы тела (ИМТ) [3, 4], однако топографические особенности распределения жировой ткани при этом не изучались. Риск развития метаболического синдрома у взрослых пациентов с СК по сравнению с общей популяцией выше в 4–5 раз [5]. Так, частота инсулинорезистентности достигает 30% [6], а сахарного диабета 2 типа – 10% [2]. Известно, что нарушения углеводного и жирового обмена могут развиваться у пациентов с другими формами гипогонадизма, а также на фоне возрастного андрогенного дефицита у здоровых мужчин, указывая на важную роль тестостерона в процессах метаболизма [7]. При дефиците андрогенов у взрослых пациентов с СК отмечается уменьшение количества тощей массы в организме [5], вносящей основной вклад в вариативность энергетического обмена в покое [8]. Снижение интенсивности основного обмена может предрасполагать к развитию и прогрессии конституционально-экзогенного ожирения [9]. Таким образом, можно предположить, что снижение уровня андрогенов при СК ассоциировано со снижением интенсивности основного обмена. Изучение энергообмена в покое при СК как во взрослой, так и в детской популяции ранее не проводилось.

ЦЕЛЬ

Оценить параметры композиционного состава тела, уровня основного обмена и частоты метаболических нарушений у подростков с СК в зависимости от наличия клинических и лабораторных признаков гипогонадизма.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное исследование были включены 28 подростков с СК.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование являлись подтвержденный методом кариотипирования диагноз СК и достижение стадии полового развития по Таннеру 3–4.

Критерии исключения: тяжелые психические расстройства, отказ пациента и/или его родителей от участия в исследовании.

Условия проведения

Обследование подростков проводилось на базе НИИ детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился в период с декабря 2017 г. по ноябрь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам было проведено клинико-функциональное обследование, включавшее: антропометрические измерения (рост, вес, расчет ИМТ и SDS («standard deviation score» – стандартное отклонение) ИМТ, определение SDS верхнего и нижнего сегментов тела), рентгенографию кистей рук с целью определения «костного возраста», определение содержания в сыворотке крови общего тестостерона, липидного профиля (триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и расчет индекса НОМА.

Основной исход исследования

Основными конечными точками исследования являлись показатели количества жировой и тощей массы по данным биоимпедансометрии и основного обмена (ОО), исследованные методом непрямой респираторной калориметрии.

Анализ в подгруппах

Пациенты, сопоставимые по возрасту и стадии полового развития по Таннеру, были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены 11 пациентов, имевших на момент обследования клинические и лабораторные признаки гипогонадизма: диспропорцию сегментов тела (разница между SDS верхнего сегмента и SDS нижнего сегмента тела $>\pm 2$), уровень тестостерона сыворотки крови <9 нмоль/л; 2-я группа включала 17 пациентов, не имевших на момент обследования клинических и лабораторных признаков гипогонадизма.

Методы регистрации исходов

Измерение роста, величины верхнего и нижнего сегментов тела проводилось на ростомере SECA с точностью до 0,1 см, масса тела была измерена с помощью весов SECA с точностью до 0,01 кг. Расчет показателей SDS роста, ИМТ, сегментов тела производился в компьютерном приложении Auxology 1,0 b17 (Pfizer, США). Наличие избыточной массы тела и ожирения диагностировалось согласно критериям ВОЗ. Стадия полового развития оценивалась по классификации Таннера. Определение в плазме крови уровня глюкозы, в сыворотке крови уровня триглицеридов (ТГ), общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПВП, АЛТ, АСТ проводилось на биохимическом анализаторе Architect plusC4000 (Abbott Diagnostics, США). Содержание в сыворотке крови общего тестостерона исследовалось методом усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического иммунохимического анализатора Vitros 3600 (Ortho Clinical Diagnostics, Johnson&Johnson, США). Определение уровня ИРИ проводилось методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 фирмы RocheDiagnostics (Швейцария). Состояние углеводного обмена оценивалось по результатам орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с нагрузкой глюкозой (из расчета 1,75 г на кг веса, но не более 75 г) согласно критериям ВОЗ (1999). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) использовался индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), рассчитанный по формуле: (ИРИ (базальный уровень) × Гл (базальный уровень))/22,5, где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл; Гл — глюкоза, ммоль/л. ИР диагностировалась при значении индекса HOMA >3,2.

«Костный возраст» оценивался по данным рентгенографии кистей рук с лучезапястными суставами и определялся в соответствии с общепринятой методикой по атласу W. Greulich, S.I. Pyle. Radiograph Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford University Press, Stanford, California (1959). Оценка композиционного состава тела проведена методом биоимпедансного анализа на аппарате Tanita BC-418MA. Нормативные значения количества жировой ткани для данного анализатора представлены в работе McCarthy и соавт. [10].

Величина ОО определялась методом непрямой респираторной калориметрии на метабологе Quark RMR (Cosmed, Италия). Исследование выполнялось в утренние часы, строго натощак с периодом голодания не менее 7 ч, в положении пациента лежа в спокойной обстановке при температуре в помещении 22–26°C, продолжительностью 15–20 минут. Расчетные значения ОО

определены по формуле Харриса–Бенедикта. При проведении статистического анализа ОО был представлен с поправкой на тощую массу, для чего был использован показатель ОО/ТМ [8].

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (протокол № 20 от 08.11.2017 г.). Все пациенты и их законные представители подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка полученных данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc., США, версия 12.0). Учитывая, что исследуемые параметры не имели нормального распределения, в работе произведен расчет медиан с указанием нижнего и верхнего квартиля (Me [QH; QB]). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью непараметрических критериев статистического анализа. Корреляционный анализ переменных проводился с помощью ранговой корреляции по Спирмену. Сравнение двух независимых групп проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Уровень статистической значимости различий принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Объектами исследования являлись 28 подростков с СК, сопоставимых по возрасту и стадии полового развития по Таннеру, разделенных на 2 группы в зависимости от наличия симптомов гипогонадизма на момент обследования. Характеристика клинико-лабораторных показателей пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Основные результаты исследования

Ожирение выявлено у 2 подростков с СК (7,1%), избыточная масса тела – у 1 подростка (3,6 %), нормальный ИМТ – у 25 подростков (89,3%).

При проведении биоимпедансного анализа у 71,4% подростков с СК ($n=20$) выявлен нормальный композиционный состав тела. Избыток жировой ткани определен у 21,4% пациентов ($n=6$), дефицит жировой ткани – в 7,2% случаев ($n=2$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов обеих групп

Группа	1	2	p
n	11	17	
Возраст, годы	15,8 [15,3; 17,0]	16,04 [14,6; 16,7]	0,57
Костный возраст, годы	16,5 [14,5; 17,0]	16,5 [15,0; 17,0]	0,65
Стадия по Таннеру	3 [3; 4]	4 [3; 4]	0,3
Т общий, ммоль/л	8,7 [4,0; 8,9]	11,4 [9,2; 12,6]	0,003
SDS ИМТ	0,3 [-0,5; 0,4]	-0,2 [-1,3; 0,3]	0,37

Примечание. Данные представлены в виде: Me [QH; QB]. Уровень статистической значимости различий принимался при $p < 0,05$.

При оценке процентного содержания жировой ткани в организме в зависимости от наличия гипогонадизма не выявлено значимых различий между исследуемыми группами (16,3 vs 17%; $p>0,05$). В группе с клиническими признаками гипогонадизма ($n=11$) у двоих подростков был выявлен избыток жировой массы при нормальном значении SDS ИМТ (+0,22; +0,36), у остальных пациентов значения жировой и тощей массы находились в пределах референса. Во 2-й группе пациентов без андрогенного дефицита ($n=17$) нормальные показатели композиционного состава тела определились в 70,6% случаев. Дефицит жировой ткани выявлен у двоих подростков. Избыток жировой массы определен у 4 подростков: у 1 пациента с нормальным SDS ИМТ (-0,17), у 1 пациента с избытком веса (SDS ИМТ: +1,9) и у 2 подростков с ожирением (SDS ИМТ: +2,3; +2). Таким образом, среди 6 пациентов (21,4%), у которых был выявлен избыток жировой ткани по данным биоимпедансного анализа, половина имела нормальный SDS ИМТ.

По результатам оценки ОО более чем у половины подростков с СК (64,3%) выявлены нормальные значения энергетического обмена в покое (рис. 1). В группе

с андрогенным дефицитом снижение интенсивности ОО было определено лишь у 1 подростка (9%), нормальные показатели регистрировались в 82% случаев. Во 2-й группе снижение скорости ОО было выявлено у 4 пациентов (21%), 2 из которых имели ожирение. Увеличение скорости ОО было определено у 3 подростков с СК с нормальными значениями SDS ИМТ и параметрами композиционного состава тела.

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь ОО с количеством тощей массы ($r=0,55$, $p<0,05$) и SDS ИМТ ($r=0,33$, $p<0,05$), но не с процентным содержанием жировой массы в организме ($r=0,09$, $p<0,05$).

При оценке влияния андрогенного статуса на состояние ОО в исследуемых группах продемонстрировано, что показатели общего тестостерона значимо различались (8,7 vs 11,4 нмоль/л) при сопоставимых абсолютных значениях энергозатрат в покое, а также с поправкой на тощую массу (табл. 2, рис. 2).

Корреляционный анализ ОО с поправкой на тощую массу и общего тестостерона не выявил взаимосвязи между этими показателями в группе пациентов, имеющих

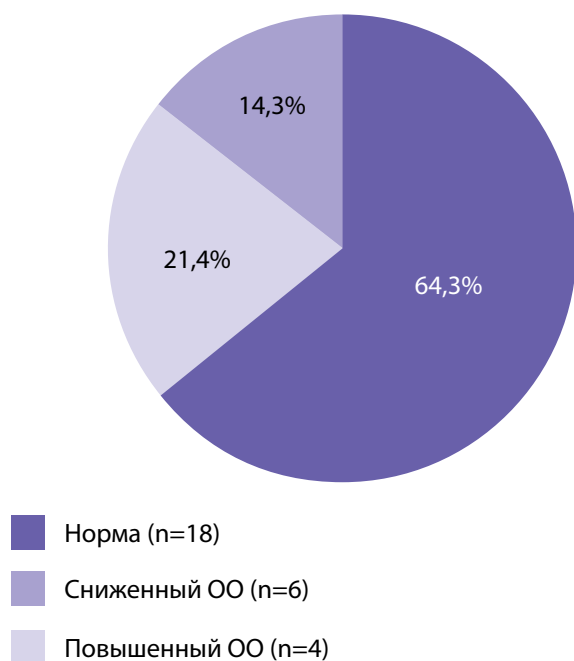


Рисунок 1. Анализ значения основного обмена в общей группе пациентов с синдромом Клайнфельтера.

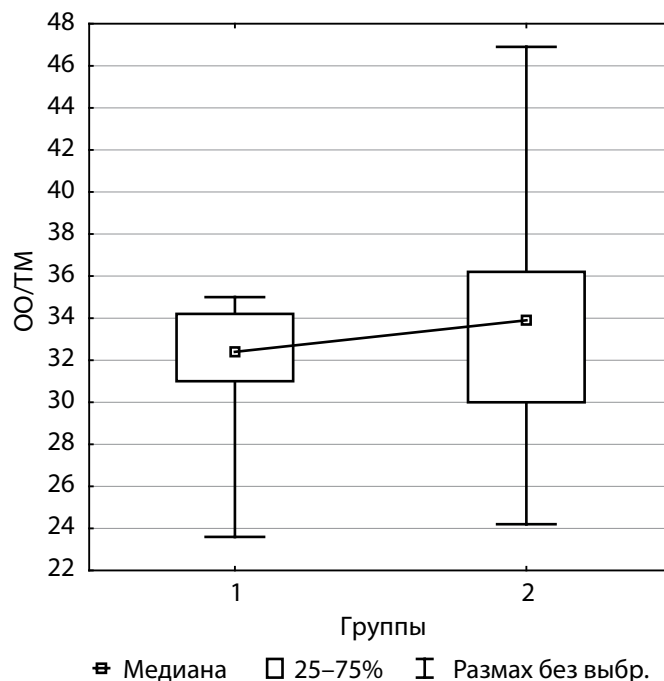


Рисунок 2. Сравнительный анализ 2 групп пациентов по показателю ОО/ТМ ($p=0,36$). ОО – основной обмен; ТМ – тощая масса.

Таблица 2. Результаты анализа композиционного состава тела и основного обмена в обеих группах

Группа	1	2	p
n	11	17	
Жировая ткань, кг	11,3 [8,4; 13,5]	9,8 [7,4; 11,8]	0,37
Содержание жира, %	16,3 [14,9; 20,1]	17,0 [13,7; 19,4]	0,87
Тощая масса, кг	51,0 [47,7; 57,3]	50,4 [44,8; 54,7]	0,42
Водный коэффициент, кг	37,3 [34,9; 41,9]	36,9 [32,8; 40,0]	0,42
ОО, ккал/сут	1609 [1500; 1938]	1653 [1520; 1770]	0,93
ОО/ТМ, ккал/сут/кг	32,4 [31,0; 34,2]	33,9 [30,0; 36,2]	0,36

Примечание. Данные представлены в виде: Ме [QН; QВ]. Уровень статистической значимости различий принимался при $p<0,05$.

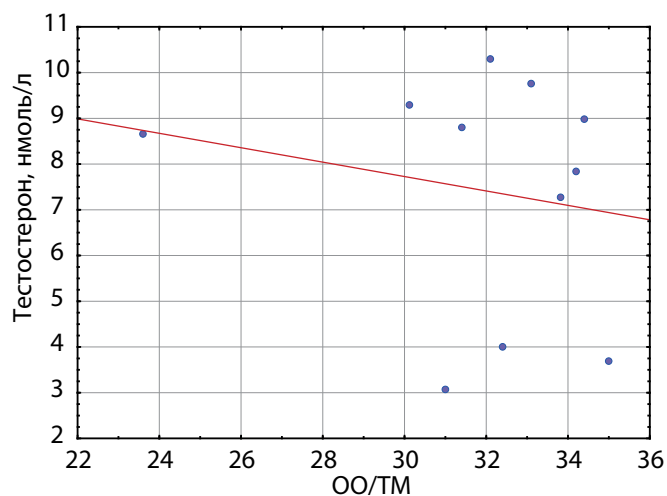


Рисунок 3. Корреляция показателя ОО/ТМ с уровнем тестостерона у пациентов 1 группы (с признаками андрогенного дефицита) ($r=-0,17$; $p<0,05$). ОО – основной обмен; ТМ – тощая масса.

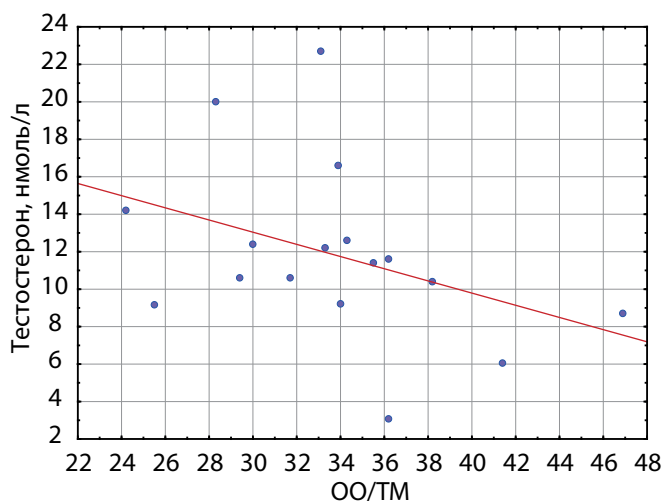


Рисунок 4. Корреляция показателя ОО/ТМ с уровнем тестостерона у пациентов 2 группы (без признаков андрогенного дефицита) ($r=-0,51$; $p<0,05$). ОО – основной обмен; ТМ – тощая масса.

признаки гипогонадизма ($r=-0,17$, $p<0,05$) (рис. 3). Однако в группе без признаков гипогонадизма продемонстрирована отрицательная корреляционная связь ОО/ТМ с тестостероном сыворотки ($r=-0,51$, $p<0,05$) (рис. 4).

При оценке частоты метаболических нарушений у подростков с СК ИР была выявлена в 39,3% случаев (11 пациентов). При сравнительном анализе обеих групп по индексу НОМА не выявлено статистически значимых различий ($p=0,42$). Нарушение липидного обмена зарегистрировано лишь у одного подростка (3,6%). Нарушений углеводного обмена по данным ОГТТ у подростков с СК выявлено не было. По уровню гликемии натощак, уровням общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, АЛТ, АСТ исследуемые группы значимо не различались (табл. 3). При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь уровня ИРИ натощак с количеством тощей массы ($r=0,43$, $p<0,05$). Не найдено ассоциаций между процентным содержанием жировой массы в организме с частотой дислипидемии, ИР или нарушений углеводного обмена.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Для большинства подростков с СК, независимо от наличия клинических и лабораторных признаков гипогонадизма, характерны нормальные показатели композиционного состава тела, основного обмена и метаболического профиля.

Показатели композиционного состава тела и интенсивность энергетического обмена не зависят от уровня общего тестостерона в сыворотке крови.

Обсуждение основного результата исследования

Анализ научных публикаций последних лет продемонстрировал актуальность изучения возможных механизмов развития метаболических нарушений и ассоциированных заболеваний у пациентов с СК. У взрослых пациентов с СК значительно чаще, чем в популяции, выявляется ожирение (в 50% случаев), в том числе абдоминальное [2]. У детей и подростков с СК, по данным исследования Расенза и соавт., включившего 44 пациента, ожирение было выявлено в 15,9% случаев [11]. В нашем исследовании частота ожирения

Таблица 3. Результаты анализа метаболических показателей крови в обеих группах

Группа	1	2	p
n	11	17	
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,64; 1,21]	0,74 [0,57; 0,87]	0,22
Общий ХС, ммоль/л	3,94 [3,41; 4,47]	4,04 [3,72; 4,58]	0,67
ЛПНП, ммоль/л	2,32 [2,14; 2,67]	2,65 [2,08; 3,15]	0,42
ЛПВП, ммоль/л	1,25 [1,19; 1,36]	1,14 [1,05; 1,23]	0,03
АЛТ, Ед/л	14 [12; 17]	12 [10; 14]	0,64
АСТ, Ед/л	19 [18; 20]	17,0 [16; 18]	0,06
Глюкоза, ммоль/л	4,68 [4,2; 4,98]	4,43 [4,31; 4,97]	0,19
ИРИ, мкЕ/мл	15,6 [13,39; 19,18]	14,2 [8,78; 21,85]	0,72
НОМА	3,15 [2,55; 3,56]	2,07 [1,65; 4,4]	0,42

Примечание. Данные представлены в виде: Ме [QН; QВ]. Уровень статистической значимости различий принимался при $p<0,05$.

и избыточной массы тела у подростков с СК составила 10,7%.

Дефицит андрогенов у мужчин способствует избыточному накоплению жировой ткани и ассоциирован с дефицитом мышечной массы, а также снижением мышечной силы [12]. В ряде исследований, оценивавших эффект заместительной терапии препаратами тестостерона у мужчин с гипогонадизмом различной этиологии, было отмечено благоприятное влияние терапии на углеводный и липидный обмен, композиционный состав тела (в связи с увеличением количества тощей массы и снижением количества жировой ткани), а также на особенности топографии жировой ткани, характеризующиеся уменьшением количества висцерального жира [13, 14].

В проведенном нами исследовании у 71,4% подростков с СК отмечались нормальные показатели композиционного состава тела. В 24% случаев был выявлен избыток жировой ткани, причем у 10,7% подростков – с нормальным SDS IMT. Таким образом, у части подростков с СК отмечается увеличение содержания жировой ткани в организме даже при отсутствии ожирения или избыточной массы тела. В нашем исследовании оценка композиционного состава тела проводилась методом биоимпедансного анализа, что не позволило объективно оценить висцеральное жировое депо у подростков с СК.

В ряде работ, оценивавших процентное содержание жировой ткани у детей и подростков с СК, продемонстрировано, что избыточное отложение жировой ткани, в особенности в абдоминальной области, может наблюдаться еще до развития гипогонадизма и даже в отсутствие ожирения [3, 4]. В исследовании Aksglaede и соавт., включившем 24 ребенка с СК, было показано отсутствие значимых различий в содержании мышечной и жировой массы между группой подростков, получавших заместительную терапию андрогенами, и группой не получавших лечения [3]. В нашем исследовании получены схожие результаты, которые продемонстрировали отсутствие влияния дефицита андрогенов на композиционный состав тела. Выявленная отрицательная корреляционная связь между уровнем тестостерона и показателем ОО/ТМ в группе без гипогонадизма (см. рис. 4) объясняется тем, что андрогены оказывают свой анаболический эффект не на всю тощую массу, а лишь на скелетную мускулатуру, которая в покое является метаболически неактивной.

Анализ данных литературы о влиянии терапии препаратами тестостерона на композиционный состав тела у взрослых пациентов с СК показал противоречивые результаты: есть сообщения о частичном положительном эффекте [15] и об отсутствии каких-либо значимых изменений на фоне лечения [16]. В недавнем плацебо-контролируемом исследовании с участием 13 взрослых мужчин с СК в возрасте от 21 года до 53 лет было продемонстрировано уменьшение количества висцерального жира (оценен по данным компьютерной томографии) и общего содержания жировой ткани в организме, а также увеличение массы мышечной ткани в группе пациентов, в течение 6 месяцев получавших заместительную терапию препаратами тестостерона, по сравнению с группой плацебо [17].

Снижение ОО может способствовать формированию «положительного» энергетического баланса и набору веса у лиц с ожирением [9]. Проводя анализ литературы о предполагаемых механизмах развития ожирения при

СК, мы не нашли работ, посвященных оценке ОО у данной группы пациентов. В нашем исследовании более чем у половины подростков с СК выявлен нормальный уровень ОО, а его снижение отмечается в 21,4% случаев и не связано с более высоким SDS IMT. Как и при конституционально-экзогенном ожирении, при СК тощая масса вносит основной вклад в формирование энергообмена в покое, что косвенно подтверждает выявленная нами корреляционная взаимосвязь абсолютных значений ОО с количеством тощей, но не жировой массы. Анализ в группах в зависимости от наличия признаков гипогонадизма не выявил существенных различий в скорости ОО, в том числе после внесения поправки на тощую массу (см. рис. 2), что указывает на отсутствие непосредственного влияния дефицита андрогенов на интенсивность энергетического обмена в покое.

Наиболее частым метаболическим нарушением у подростков с СК, по нашим данным, стала ИР, выявленная в 39,3% случаев. Подобные результаты продемонстрированы и другими авторами [18]. Снижение чувствительности к инсулину у подростков с СК, в том числе, может быть обусловлено особенностями топографии жировой ткани с ее преимущественным висцеральным перераспределением. Дислипидемия в нашем исследовании определена лишь в 3,6% случаев. В работе Bardsley и соавт. с участием 89 пациентов с СК допубертатного возраста (от 4 до 12,9 года) частота дислипидемии составила 37%, что оказалось значительно выше по сравнению с показанной нами [18]. Данных литературы о частоте нарушения толерантности к глюкозе у детей и подростков с СК нами найдено не было.

Наиболее вероятной причиной низкой частоты метаболических нарушений при СК, продемонстрированной в нашем исследовании, является малое количество пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Учитывая неоднозначность влияния андрогенного дефицита и композиционного состава тела на развитие метаболических нарушений у пациентов с СК, в последнее время значительную роль в их формировании отводят пока что малоизученным эффектам дополнительной X-хромосомы. Известно, что, несмотря на наличие механизма инактивации второй (у здоровых женщин) и каждой дополнительной X-хромосомы (при СК), обеспечивающего дозовую компенсацию генов, примерно 15% генов инактивации не подвергаются, приводя к их гиперэкспрессии [19]. Выявлена взаимосвязь гиперэкспрессии гена *CSF2RA*, кодирующего белок-рецептор семейства цитокинов, с наличием ИР, абдоминального ожирения и повышения концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) в сыворотке у пациентов с СК [20].

Принимая во внимание небольшое число исследований, изучавших влияние эпигенетических факторов на развитие ассоциированных заболеваний у пациентов с СК, вопрос этиопатогенеза метаболических нарушений остается открытым и требует проведения новых исследований с участием больших групп пациентов.

Ограничения исследования

Биоимпедансный анализ состава тела не позволяет объективно оценить количество висцерального жира в организме, в связи с чем в данной работе проведена

оценка особенности топографии жировой ткани и влияния висцерального ожирения на развитие метаболических нарушений. Также данный метод не позволяет дифференцировать скелетную мышечную массу от массы внутренних органов, вносящую основной вклад в формирование ОО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели композиционного состава тела и ОО у подростков с СК в нашем исследовании не ассоциированы с уровнем общего тестостерона в сыворотке крови, что свидетельствует о незначительном влиянии андрогенного дефицита на данные параметры.

У подростков с СК отмечается низкая частота ожирения и избыточной массы тела, однако у части пациентов с нормальным SDS ИМТ выявляется избыточное количество жировой ткани.

Для подростков с СК без ожирения характерна низкая частота метаболических нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Фонд поддержки и развития филантропии «КАФ» в рамках благотворительной программы «Альфа-Эндо».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых необходимо сообщить.

Участие авторов. Концепция и дизайн исследования – Беспалюк Д.А., О कोरोков П.Л., Чугунов И.С.; проведение биоимпедансометрии и непрямой респираторной калориметрии – О कोरोков П.Л.; написание текста – Беспалюк Д.А.; статистическая обработка данных – Беспалюк Д.А.; редакция текста, внесение ценных замечаний – О कोरोков П.Л., Чугунов И.С. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Salzano A, D'Assante R, Heaney LM, et al. Klinefelter syndrome, insulin resistance, metabolic syndrome, and diabetes: review of literature and clinical perspective. *Endocrine*. 2018;61(2):194–203. doi: 10.1007/s12020-018-1584-6.
- Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome – a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):20–30. doi: 10.1210/jc.2012-2382.
- Aksela L, Molgaard C, Skakkebaek NE, et al. Normal bone mineral content but unfavourable muscle/fat ratio in Klinefelter syndrome. *Arch Dis Child*. 2008;93(1):30–34. doi: 10.1136/adc.2007.120675.
- Davis S, Lahlou N, Bardsley M, et al. Gonadal function is associated with cardiometabolic health in pre-pubertal boys with Klinefelter syndrome. *Andrology*. 2016;4(6):1169–1177. doi: 10.1111/andr.12275.
- Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1591–1598. doi: 10.2337/dc06-0145.
- Yesilova Z, Oktenli C, Sanisoglu SY, et al. Evaluation of insulin sensitivity in patients with Klinefelter's syndrome: a hyperinsulinemic euglycemic clamp study. *Endocrine*. 2005;27(1):11–15. doi: 10.1385/ENDO:27:1:011.
- Dimopoulou C, Goulis DG, Corona G, et al. The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:61–68. doi: 10.1016/j.metabol.2018.03.024.
- Bosy-Westphal A, Kossel E, Goele K, et al. Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(4):993–1001. doi: 10.3945/ajcn.2008.27402.
- О कोरोков П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Скорость основного обмена в покое и факторы его вариабельности у подростков с простым ожирением // *Вопросы детской диетологии*. — 2019. — Т.17. — №3. — С. 5–9. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Shiryayeva TYu. Resting metabolic rate and factors of its variability in adolescents with obesity. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2019;17(3):5–9. (In Russ.)] doi: 10.20953/1727-5784-2019-3-5-9.
- McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, et al. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(4):598–602. doi: 10.1038/sj.ijo.0803232.
- Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, et al. Clinical presentation of Klinefelter's syndrome: differences according to age. *Int J Endocrinol*. 2012;324835. doi: 10.1155/2012/324835.
- Roy TA, Blackman MR, Harman SM, et al. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(2):E284–E294. doi: 10.1152/ajpendo.00334.2001.
- Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):639–650. doi: 10.1210/jc.2009-1251.
- Тишова Ю.А., Калинин С.Ю. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин и аспекты безопасности терапии препаратами тестостерона пролонгированного действия (результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) // *Ожирение и метаболизм*. — 2010. — Т.7. — №2. — С. 36–43. [Tishova YuA, Kalinchenko SYu. Rol' korrektsii gipogonadizma v lechenii metabolicheskogo sindroma u muzhchin i aspekty bezopasnosti terapii preparatami testostosterona prolongirovannogo deystviya (rezul'taty dvoynogo slepogo randomizirovannogo platsebo-kontroliruyemogo issledovaniya). *Obesity and metabolism*. 2010;7(2):36–43. (In Russ.)]
- Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome – multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):508–517. doi: 10.1210/jc.2014-2834.
- Jo DG, Lee HS, Joo YM, et al. Effect of testosterone replacement therapy on bone mineral density in patients with Klinefelter syndrome. *Yonsei Med J*. 2013;54(6):1331–1335. doi: 10.3349/ymj.2013.54.6.1331.
- Høst C, Bojesen A, Erlandsen M, et al. A placebo-controlled randomized study with testosterone in Klinefelter syndrome – beneficial effects on body composition. *Endocr Connect*. 2019;8(9):1250–1261. doi: 10.1530/EC-19-0323.
- Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011;100(6):866–870. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02161.x.
- Berletch JB, Yang F, Xu J, et al. Genes that escape from X inactivation. *Hum Genet*. 2011;130(2):237–245. doi: 10.1007/s00439-011-1011-z.
- Zitzmann M, Bongers R, Werler S, et al. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):518–523. doi: 10.1210/jc.2014-2780.

Рукопись получена: 20.03.2020. Одобрена к публикации: 17.04.2020. Опубликовано online: 25.07.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Беспалюк Дарья Алексеевна [Daria A. Besspalyuk, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4900-6652>; eLibrary SPIN: 7129-8794; e-mail: dariabespalyuk@gmail.com

Окороков Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; eLibrary SPIN: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н. [Igor S.Chugunov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>; eLibrary SPIN: 1514-5005; e-mail: chugunovigor@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Беспалюк Д.А., Окороков П.Л., Чугунов И.С. Анализ композиционного состава тела, основного обмена и частоты метаболических нарушений у подростков с синдромом Клайнфельтера // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №2. — С. 71–78. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12360>

FOR CITATION:

Bespalyuk DA, Okorokov PL, Chugunov IS. Evaluation of body composition, resting metabolic rate and frequency of metabolic disorders in adolescents with Klinefelter syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):71–78. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12360>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ИЗБЫТКА АРОМАТАЗЫ, СВЯЗАННЫЙ С ДУПЛИКАЦИЕЙ 15q21.2

© Ю.В. Касьянова^{1*}, И.Ю. Черняк², И.К. Воронина², Н.Ю. Калинченко¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Детская краевая клиническая больница, Краснодар, Россия

Синдром избытка ароматазы (СИА) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное повышенной внегланулярной конверсией андрогенов в эстрогены. Особенностью данного синдрома является развитие ранней гонадотропиннезависимой гиперэстрогемии, клинически проявляющейся допубертатной гинекомастией у мальчиков и преждевременным изосексуальным развитием у девочек. В постпубертатном периоде у всех пациентов отмечается низкорослость вследствие раннего закрытия зон роста под влиянием эстрогенов, у женщин наблюдаются макромastia, гиперпластические процессы эндометрия и позднее наступление менопаузы. У мужчин нередко отмечается умеренное снижение уровня гонадотропинов, приводящее к вторичному гипогонадизму. СИА у детей можно заподозрить на основании сочетания клинической картины, характерной для избытка эстрогенов и повышенного уровня эстрогенов при низких уровнях гонадотропинов после исключения эстрогенпродуцирующей опухоли. Окончательная верификация диагноза требует проведения молекулярно-генетического исследования. Частота встречаемости СИА до настоящего времени не установлена в связи с редкостью заболевания и сложностью его молекулярно-генетической верификации. Однако своевременная диагностика и начало терапии данного состояния могут влиять на становление репродуктивных функций, психосоциальную адаптацию, конечный рост и гормональный статус во взрослом периоде.

В данной статье нами описан клинический случай 10-летнего пациента с поздней диагностикой синдрома избыточной активности ароматазы, вызванного микроудупликацией 15q21.2 гена *CYP19A1*, и проведен краткий обзор литературы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром избытка ароматазы; семейная гинекомастия; препубертатная гинекомастия; гиперэстрогемия; P450-ароматаза; ген *CYP19A1*; дупликация 15q21.2; клинический случай.

A CLINICAL CASE OF AROMATASE EXCESS SYNDROME ASSOCIATED WITH 15q21.2 DUPLICATION

© Yulia V. Kasyanova^{1*}, Irina Yu. Chernyak², Inobatchon K. Voronina², Natalia Yu. Kalinchenko¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Krasnodar Regional Child Hospital, Krasnodar, Russia

Aromatase excess syndrome (SIA) is a rare autosomal dominant disease caused by increased extraglandular conversion of androgens to estrogens. SIA is characterized by early gonadotropin-independent hyperestrogenemia, causing prepubertal gynecomastia in boys and premature isosexual development in girls. Adults patients have short stature, due to the early closure of epiphyses because of hyperestrogenemia. Women usually have macromastia, endometrial hyperplastic processes and the late onset of menopause. In men, there is a moderate decrease of gonadotropins, leading to secondary hypogonadism. SIA in children can be suspected on a combination of the clinical picture of an excess of estrogens, increased levels of estrogens with low levels of gonadotropins after the exclusion of an estrogen-producing tumor. The frequency of occurrence of SIA is unknown, due to the rarity of the disease and the complexity of its molecular and genetic verification. In this article, we describe a clinical case of a 10-year-old patient with a late diagnosis of aromatase overactivity syndrome caused by a 15q21.2 microduplication of the *CYP19A1* gene, and conduct a brief review of the literature.

KEYWORDS: aromatase excess syndrome; prepubertal gynecomastia; P450-aromatase; *CYP19A1* gene; 15q21.2 duplication; case report.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром избытка ароматазы (СИА) (Aromatase excess syndrome, AEXS, OMIM no. 139300), ранее известный как семейная гинекомастия, — это редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное избыточной экспрессией гена *CYP19A1*.

Ген *CYP19A1* кодирует фермент ароматазу-P450, который осуществляет конверсию C19 стероидов — андростендиона и тестостерона (Т) в C18 стероиды — эстрон (Е1) и эстрадиол (Е2) соответственно (рис. 1). Клиниче-

ские проявления избытка активности ароматазы зависят от пола пациента. У лиц мужского пола будут отмечаться развитие препубертатной гинекомастии, высокорослости в детстве и низкий конечный рост. В старшем возрасте избыток эстрогенов у мужчин будет приводить к развитию парциального гипогонадотропного гипогонадизма. У лиц женского пола в детстве будут отмечаться изосексуальное преждевременное гонадотропиннезависимое половое созревание, макромastia, в старшем возрасте — обильные менструации, нерегулярный цикл, гиперпластические процессы эндометрия, поздняя менопауза [1].

Таблица 1. Гормональный профиль пациента до и на фоне терапии блокатором ароматазы.

	Эстрадиол, пмоль/л	Эстрон, пмоль/л	Андростендион, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	ЛГ, Ед/л	ФСГ, Ед/л
Базальный уровень гормонов	633,71	1140	0,5	1,19	0,745	0,66
Через 3 месяца терапии ¹	174,3			15,4	3,05	1,4
Референсные значения	50–120**	0–40	0,3–8*	1,5–12*	0,3–4,4	0,44–6,0

Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

¹Пациент получил 2,5 мг летрозола в день, перорально.

* – значения для стадии Таннер 2–3.

** – для взрослых мужчин.

дегидроэпиандростерон — 9,4 нмоль/л (0,5–20), Э2 (иммуноферментный анализ) — 633,71 пмоль/л (50–120) (табл. 1).

При исследовании стероидных гормонов с использованием тандемной хроматомасс-спектрометрии выявлена выраженная гиперэстрогения, главным образом за счет эстрона — 1140 пмоль/л (0–40) при уровне эстрадиола 274 пмоль/л (0–41).

По УЗИ брюшной полости, надпочечников, мошонки объемных образований не выявлено. Костный возраст соответствовал 17 годам, прогнозируемый конечный рост — 156,6 см (SDS — -2,73).

Учитывая отягощенный наследственный анамнез по развитию гинекомастии до начала полового созревания, наличие в допубертатном периоде прогрессирующей истинной гинекомастии, кариотип 46XY, гиперэстрогению и отсутствие инструментальных данных за наличие объемных образований, у пациента предположен диагноз СИА. Проведенное молекулярно-генетическое исследование выявило микроудупликацию длинного плеча (q) 15 хромосомы с позиции 51009255 до позиции 51608987, захватывающую регион 15q21.2, 6–19 экзоны гена *CYP19A1*(*CYP19A1arr[hg19] 15q21.2 (51009255_51608987) x3*)), подтвердившие диагноз (рис. 2).

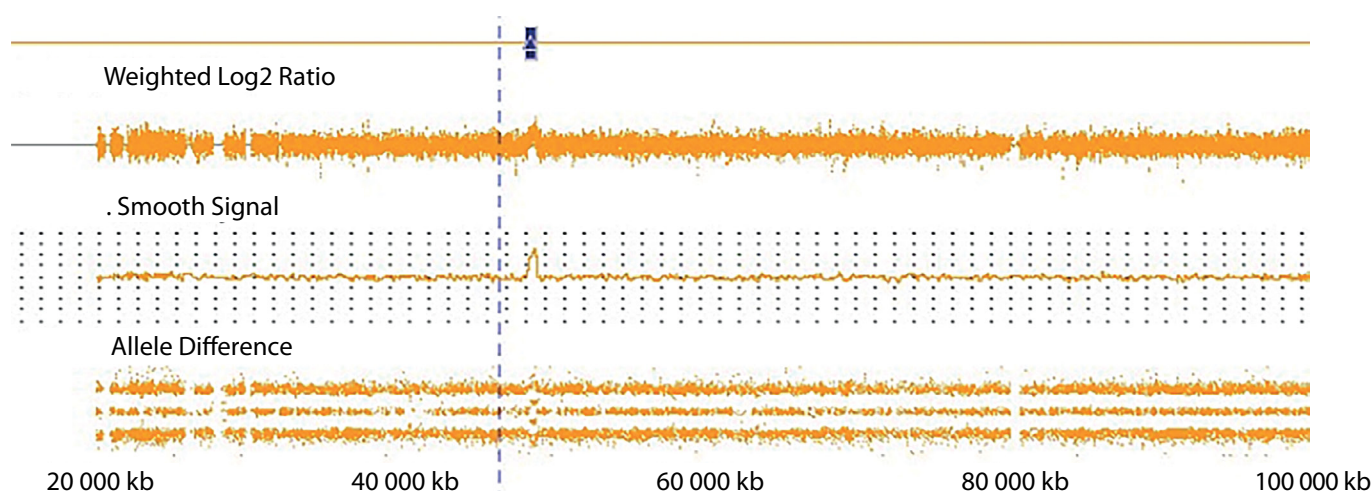
Пациенту была проведена двусторонняя мастэктомия с редукционной пластикой ареол. После проведения врачебного консилиума и с разрешения врачебной комиссии по использованию препаратов «off-label», назначена терапия блокаторами ароматазы 3-го поколения — Летрозол 2,5 мг/сут, перорально. После 3-месячного

лечения отмечено снижение уровня эстрадиола на фоне повышения уровня тестостерона и подъема уровня гонадотропинов (см. табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

СИА — патологическое состояние, обусловленное повышением активности ароматазы во внегонадных тканях. Ароматаза — высококонсервативный белок, присутствующий у всех позвоночных, у человека кодируется геном *CYP19A1*, расположенным на длинном плече 15-й хромосомы (локус 15q21) [1, 12], состоящим из 9 кодирующих экзонов (II–X) и некодирующих 11 альтернативных 1 экзонов, содержащих альтернативные промоторы, обеспечивающие тканеспецифичную экспрессию ароматазы [13–17] (рис. 3). В норме *CYP19A1* активно экспрессируется в плаценте, гонадах и в минимальном количестве в других тканях, включая кожу, жировую ткань, кости, матку, молочные железы, сосуды и гипоталамус [17, 18].

При СИА возникают перестройки в области расположения *CYP19A1*[1], приводящие к активации экспрессии ароматазы в тканях организма, где она в норме не экспрессируется или экспрессируется в минимальном количестве. К настоящему времени описано три типа перестроек, ассоциированных с повышением экспрессии *CYP19A1*: дупликация, делеция и инверсия. При дупликации *CYP19A1* происходит увеличение числа физиологических промоторов, в связи с чем степень выраженности клинических проявлений достаточно мягкая.

Рисунок 2. Молекулярно-цитогенетическое исследование гена *CYP19A1*.

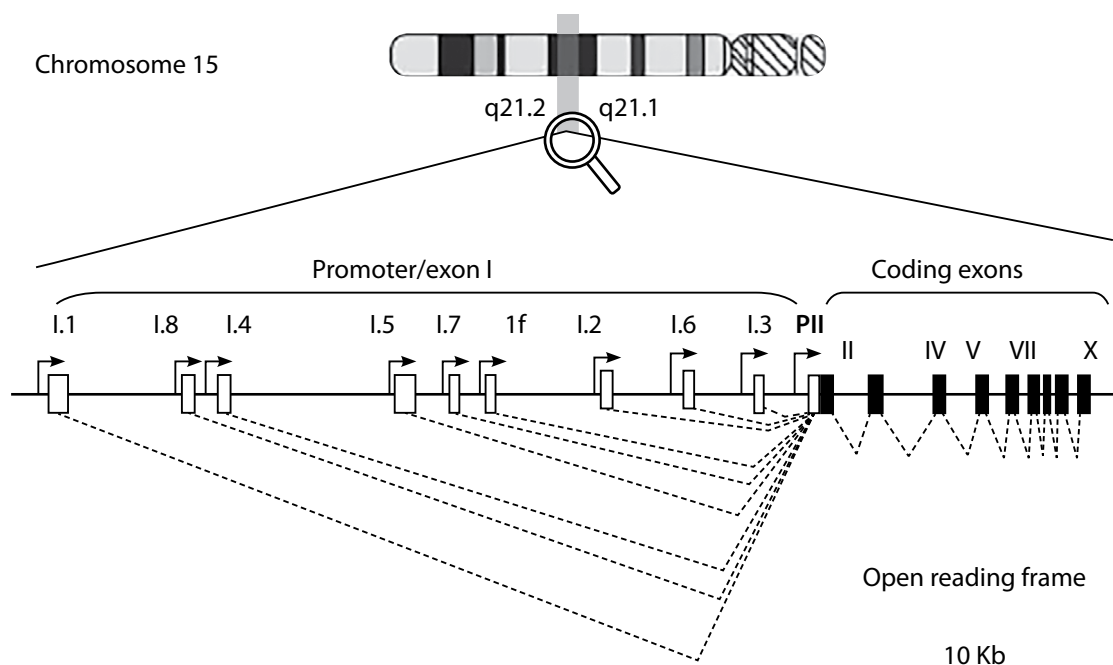


Рисунок 3. Структура *CYP19A1*.

Открытые прямоугольники обозначают экзоны I α ароматазы I, а L-образные стрелки перед прямоугольниками обозначают соответствующие промоторы. Закрытые прямоугольники представляют экзоны ароматазы II–X, кодирующие открытую рамку считывания. Пунктирные линии представляют шаблоны сплайсинга [10].

При делеции или инверсии участков хромосомы, где располагается *CYP19A1*, происходит образование химерных генов, состоящих из промоторной области конститутивно экспрессируемого гена (ген «домашнего хозяйства», или house-keeping gene) и кодирующих экзонов *CYP19A1*, приводя к экспрессии ароматазы в тех тканях, где она обычно не функционирует. При таких перестройках заболевание начинается в более раннем возрасте и носит быстропрогрессирующий характер.

При СИА первые признаки избытка эстрогенов проявляются с 5–6-летнего возраста, когда в норме происходит созревание сетчатой зоны надпочечников и повышается уровень андростендиона [8, 9]. В гормональном профиле у пациентов с СИА в допубертатном возрасте, помимо высокого уровня эстрогенов, будут отмечаться низкие уровни гонадотропинов, указывая на гонадотропиннезависимый генез гиперэстрогемии. В постпубертате, вследствие негативного влияния избытка эстрогенов на гонадотропины, у мужчин может отмечаться парциальный гипогонадотропный гипогонадизм [10]. У женщин репродуктивная функция не нарушена, но возможны развитие гиперпластических процессов эндометрия, макромастия и позднее наступление менопаузы [11].

В связи с отсутствием выраженного патологического течения СИА у женщин большинство работ посвящено диагностике этого заболевания у лиц мужского пола, когда гетеросексуальное половое созревание требует правильной своевременной дифференциальной диагностики и лечения. При развитии гинекомастии у мальчиков в допубертатном периоде в первую очередь необходимо исключать гормонально-активные опухоли. Поэтому алгоритм дифференциальной диагностики причин допубертатной гинекомастии должен обязательно включать: опухоли клеток Лейдига (лейдигома) и Сертоли (сертолиомы как самостоятельное заболевание, так и в составе синдрома Пейтца–Егерса), феминизирующие опухоли коры надпочечников (кортикоэстрома), ХГЧ-секретиру-

ющие опухоли. Гинекомастия может быть связана с приемом лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм стероидов (например, кетоконазол, спиронолактон, митотан), что важно учитывать при сборе анамнеза. Гинекомастия также характерна для пациентов с синдромом Клайнфельтера (СК) и мягкой формой синдрома нечувствительности к андрогенам (синдром Рейфенштейна). Фенотипические особенности СК, такие как евнухоидные пропорции, гипоплазия яичек, позволяют легко исключить данный диагноз. При синдроме Рейфенштейна в гормональном профиле, наряду с гиперэстрогемией, будет выявляться значительное повышение уровня тестостерона на фоне внешних признаков дефицита тестостерона (высокий голос, редкое оволосение на лице). Отличиями юношеской пубертатной гинекомастии от СИА являются ее появление в период пубертата, отсутствие ускорения костного возраста, а профиль половых гормонов соответствует стадии полового созревания.

СИА — это диагноз исключения, который может быть заподозрен после исключения других известных причин гиперэстрогемии в детском и подростковом возрасте.

Учитывая патогенез заболевания, патогномичным представляется лечение СИА блокаторами ароматазы (БА) [7, 19]. Назначение БА как по данным литературы, так и в нашем клиническом примере приводит к снижению уровня эстрогенов, восстановлению гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Однако остается открытым вопрос о длительности их применения: возможно, этот период может быть ограничен с момента манифестации заболевания и до окончания пубертата с целью установления правильного гипоталамо-гипофизарно-гонадного взаимодействия. Возможно, во взрослом возрасте их применение может быть ограничено только периодом планирования детей, с целью коррекции супрессивного влияния избыточного количества эстрогенов на выработку гонадотропинов. Все это требует тщательного дальнейшего наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление препубертатной гинекомастии у мальчиков является не только медицинской, но и социальной, психологической проблемой. В связи с чем основным и радикальным методом лечения до настоящего времени остается мастэктомия, чаще всего проводящаяся без должного дооперационного обследования пациента. Однако учитывая, что в детском возрасте СИА является одной из возможных причин возникновения гинекомастии, своевременная правильная диагностика данного синдрома позволяет не только вовремя назначить лечение, направленное на улучшение ростового прогноза и повышение фертильности у взрослых, но и провести медико-генетическое консультирование семьи, спрогнозировать риски рождения детей с аналогичным заболеванием.

С расширением возможностей молекулярно-генетической верификации диагноза, ее большей доступности

нельзя исключить, что частота выявления СИА окажется намного выше, чем предполагалось ранее. А наличие патогенетического лечения позволит улучшить качество жизни пациентов с данным синдромом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Законный представитель пациента подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Проблемы эндокринологии» в обезличенной форме.

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

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку рукописи, прочли и одобрили финальный вариант.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tiulpakov A, Kalintchenko N, Semitcheva T, et al. A potential rearrangement between CYP19 and TRPM7 genes on chromosome 15q21.2 as a cause of aromatase excess syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4184–4190. doi: 10.1210/jc.2004-2176.
2. Nowakowski H, Lenz W. Genetic aspects in male hypogonadism. *Recent Prog Horm Res.* 1961;17:53–95.
3. Wallach EE, Garcia CR. Familial gynecomastia without hypogonadism: a report of three cases in one family. *J Clin Endocrinol Metab.* 1962;22:1201–1206. doi: 10.1210/jcem-22-12-1201.
4. Berkovitz GD, Guerami A, Brown TR, et al. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon19-steroids. *J Clin Invest.* 1985;75(6):1763–1769. doi: 10.1172/JCI111888.
5. Hemsell DL, Edman CD, Marks JF, et al. Massive extraglandular aromatization of plasma androstenedione resulting in feminization of a prepubertal boy. *J Clin Invest.* 1977;60(2):455–464. doi: 10.1172/JCI108796.
6. Shozu M, Sebastian S, Takayama K, et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1855–1865. doi: 10.1056/NEJMoa021559.
7. Tan X, Wu X, Chen J, et al. Aromatase excess syndrome in a Chinese boy due to a novel duplication at 15q21.2. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(1):85–88. doi: 10.1515/jpem-2018-0266.
8. Belgorosky A, Baquedano MS, Guercio G, Rivarola MA. Adrenarche: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. *Horm Res.* 2008;70(5):257–267. doi: 10.1159/000157871.
9. Ballerini MG, Gaido V, Rodríguez ME, et al. Prospective and descriptive study on serum androstenedione concentration in healthy children from birth until 18 years of age and its associated factors. *Dis Markers.* 2017;2017:9238304. doi: 10.1155/2017/9238304.
10. Shozu M, Fukami M, Ogata T. Understanding the pathological manifestations of aromatase excess syndrome: lessons for clinical diagnosis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2014;9(4):397–409. doi: 10.1586/17446651.2014.926810.
11. Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, et al. Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of CYP19A1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(2):314–316. doi: 10.1111/cen.12329.
12. Demura M, Martin RM, Shozu M, et al. Regional rearrangements in chromosome 15q21 cause formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene. *Hum Mol Genet.* 2007;16(21):2529–2541. doi: 10.1093/hmg/ddm145.
13. Sebastian S, Bulun SE. A highly complex organization of the regulatory region of the human CYP19 (aromatase) gene revealed by the Human Genome Project. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4600–4602. doi: 10.1210/jcem.86.10.7947.
14. Bulun SE, Takayama K, Suzuki T, et al. Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene. *Semin Reprod Med.* 2004;22(1):5–9. doi: 10.1055/s-2004-823022.
15. Demura M, Reierstad S, Innes JE, Bulun SE. Novel promoter I.8 and promoter usage in the CYP19 (aromatase) gene. *Reprod Sci.* 2008;15(10):1044–1053. doi: 10.1177/1933719108322441.
16. Harada N, Utsumi T, Takagi Y. Tissue-specific expression of the human aromatase cytochrome P-450 gene by alternative use of multiple exons 1 and promoters, and switching of tissue-specific exons 1 in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(23):11312–11316. doi: 10.1073/pnas.90.23.11312.
17. Simpson ER. Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Semin Reprod Med.* 2004;22(1):11–23. doi: 10.1055/s-2004-823023.
18. Fukami M, Shozu M, Soneda S, et al. Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E1035–E1043. doi: 10.1210/jc.2011-0145.
19. Wit JM, Hero M, Nunez SB. Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(3):135–147. doi: 10.1038/nrendo.2011.161.

Рукопись получена: 23.05.2020. Одобрена к публикации: 18.07.2020. Опубликовано online: 03.08.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Касьянова Юлия Вадимовна** [Yulia V. Kasyanova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2974-667X>; eLibrarySPIN: 9335-9841; e-mail: yulia839@yandex.ru

Черняк Ирина Юрьевна, к.м.н. [Irina Yu. Chernyak, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0180-904X>; SPIN: 4623-3330; e-mail: ipsen@mail.ru

Воронина Инобатхон Кадыровна [Inobatchon K. Voronina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5321-5580>; SPIN: 2067-4669; e-mail: inna.voronina.1961@mail.ru

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Natalia Yu. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Касьянова Ю.В., Черняк И.Ю., Воронина И.К., Калинин Н.Ю. Клинический случай синдрома избытка ароматазы, связанный с дупликацией 15q21.2 // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №2. — С. 79–84. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12446>

FOR CITATION

Kasyanova YV, Chernyak IY, Voronina IK, Kalinchenko NY. A clinical case of aromatase excess syndrome associated with 15q21.2 duplication. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):79–84. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12446>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© О.Р. Григорян¹, Ю.С. Абсатарова^{1*}, Р.К. Михеев^{1,2}, Е.Н. Андреева^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

В статье представлен обзор литературы о морфофункциональных изменениях плаценты у пациенток с сахарным диабетом 1, 2 типа и гестационным сахарным диабетом. Отражены особенности патогенеза различных аномалий фетоплацентарного комплекса в зависимости от типа диабета, его влияние на формирование сосудистого русла плаценты. Отражены механизмы развития нарушений формирования плаценты, патологии сосудистого русла, роль гипергликемии и гиперинсулинемии в созревании ворсин, увеличении веса плаценты, перинатальных исходах. Обсуждаемые аномалии оказывают значимое влияние на фетоплацентарный комплекс, выступая в роли эпигенетических факторов, формируя среду для плода, что в дальнейшем может отрицательно сказаться на здоровье будущего ребенка. Они приводят к неблагоприятным перинатальным исходам, в том числе, высокой детской заболеваемости и смертности.

Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был приоритетен периодом с 2016 по 2020 гг. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы выбор источников датировался с 2001 года.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плацента; аутоиммунные заболевания; сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа; гестационный сахарный диабет; гипоксия плода.

COMPARATIVE MORPHOFUNCTIONAL ANALYSIS OF THE STATE OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)

© Olga R. Grigoryan¹, Yulia S. Absatarova^{1*}, Robert K. Mikheev^{1,2}, Elena N. Andreeva^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

This article reviews the literature on placental morphofunctional changes in placenta of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus. The detailed analysis of features of pathogenesis of various abnormalities of the fetoplacental complex depending on the type of diabetes, its influence on the formation of the placental vascular bed. The analysis of mechanisms of development of placenta formation disorders, pathologies of placental vascular bed, the role of hyperglycemia and hyperinsulinemia in villous maturation, placental weight gain, perinatal outcomes. The discussed anomalies have a significant impact on the fetoplacental complex, acting as epigenetic factors, forming the environment for the fetus, which may later affect the health of the unborn child. They lead to adverse perinatal outcomes, including high infant morbidity and mortality.

Literature search was performed in Russian (eLibrary, CyberLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases in Russian and English languages. The free access to the full text of the articles was in priority. The selection of sources was prioritized for the period from 2016 to 2020. However, due to the lack of knowledge of the chosen topic, the selection of sources was dated from 2001.

KEYWORDS: placenta; autoimmune diseases; type 1 diabetes mellitus; type 2 diabetes mellitus; gestational diabetes mellitus; fetal hypoxia.

ВВЕДЕНИЕ

Рост и развитие плода как подготовка человека к адаптации, выживанию и репродукции являются результатом взаимодействий всех компонентов высокоэффективной и интегрированной системы факторов роста и гормонов — фетоплацентарного комплекса, состоящего из различных органов и систем, которые по отдельности не обладают необходимыми возможностями.

Он включает в себя эмбриональный, плацентарный и материнский компоненты.

Формирование плаценты — уникального органа, участвующего в обмене между матерью и плодом, имеет важное значение для успешного завершения беременности. Плацента быстро развивается в течение первых недель беременности, изменяя свою структуру и функцию, которая включает множество задач — от физиологической адаптации матери до иммунологического принятия, питания

и поддержки развивающегося эмбриона. Плацентарные ворсины, омываемые материнской кровью, представляют собой транспортные единицы, которые доставляют питательные вещества и кислород развивающемуся плоду и очищают его от продуктов распада. В течение 9 месяцев беременности эти структуры претерпевают морфологические изменения. Мезенхимальные ворсины на ранних этапах беременности преобразуются в высокоvascularизированные образования, эффективно извлекающие вещества из материнского кровотока и обеспечивающие адекватное питание во время быстрого роста плода [1].

Одним из основных этапов формирования плаценты является развитие ее высокоструктурированной и специализированной сети кровеносных сосудов, которое идет путем васкулогенеза (синтез кровеносных сосудов *de novo* начинается в конце 3-й недели беременности) и ангиогенеза (образование кровеносных сосудов из уже существующих, начинается в конце 4-й недели беременности). При васкулогенезе задействованы плюрипотентные стволовые клетки мезенхимы, с последующей дифференцировкой в эндотелиальные клетки, после чего запускается ангиогенез, включающий пролиферацию, миграцию и созревание эндотелиальных клеток матери и плода. Выделяют две стадии ангиогенеза: ветвящийся ангиогенез с образованием плотной сети петлевых капилляров и неветвящийся ангиогенез с образованием более длинных капилляров [2]. Обширная реконструкция сосудов и стабилизация сосудистого русла происходят во второй половине беременности, и фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) принимает в этом непосредственное участие. Вазодилатация в ответ на ФРЭС опосредуется продукцией оксида азота и простагландина-12 (простациклина) путем стимуляции эндотелиального рецептора ФРЭС-1 (flt-1) и рецептора ФРЭС-2 (Flk-1/KDR) [3, 4]. ФРЭС индуцирует рост эндотелиальных клеток сосудов, уменьшает апоптоз и увеличивает проницаемость [5]. При этом гипоксия является прямым стимулятором для экспрессии матричных РНК (мРНК) ФРЭС-А [4]. К другим стимулирующим факторам относят фактор роста фибробластов [6], инсулиноподобный фактор роста-1, тромбоцитарный фактор роста и воспалительные цитокины (интерлейкин-1 α и интерлейкин-6), инсулин и гликемию [4, 7–9].

Цель настоящего обзора состояла в анализе и структурировании информации о влиянии сахарного диабета

на формирование плаценты. Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках по ключевым словам. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был приоритетен периодом с 2016 по 2020 гг. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы выбор источников датировался с 2001 г.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ФОРМИРОВАНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА

Гипергликемия, которая лежит в основе патогенеза сахарного диабета 1 и 2 типов (СД1 и СД2), а также гестационного сахарного диабета (ГСД), оказывает серьезное влияние на развитие и течение беременности. СД1 — это хроническое аутоиммунное заболевание, которое приводит к разрушению β -клеток поджелудочной железы, секретирующих инсулин, и вызывает абсолютный дефицит инсулина. СД2 обусловлен резистентностью к инсулину с относительной его недостаточностью. ГСД встречается только во время беременности и вызван нарушением углеводного обмена и чувствительности тканей к инсулину. Наличие диабета у матери, наряду с ожирением, увеличивает риск развития ожирения и СД2 у потомства в более позднем возрасте [10–12]. Женщины, рожденные от такой беременности, могут забеременеть, когда уже имеют избыточный вес или страдают ожирением, что, в свою очередь, увеличивает риски для следующего поколения. Этот непрерывный цикл способствует развитию ожирения и эпидемии СД2, которая наблюдается во всем мире [13]. Беременные женщины с диабетом, диагностированным до зачатия, подвержены риску врожденных пороков у плода, гипертензивных расстройств (хроническая артериальная гипертензия и преэклампсия), нарушений роста плода и внутриутробной гибели плода [14]. Пациентки с ГСД имеют высокие риски развития гипертензии, нарушений развития плода [15]. Для всех пациенток характерны высокие показатели оперативного родоразрешения и недоношенности [15, 16].

При сахарном диабете часто встречаются такие аномалии плаценты, как повышенная частота незрелости ворсин, увеличение массы плаценты и усиление ангиогенеза (табл. 1) [17, 18].

Таблица 1. Изменения плаценты при сахарном диабете 1 и 2 типов и гестационном сахарном диабете по сравнению с группой контроля (здоровые женщины)

Патология плаценты	СД 1 типа	СД 2 типа	ГСД
Вес	Увеличение веса плаценты [39, 41]		Увеличение веса плаценты [39, 42, 47]
Степень зрелости ворсин	Увеличение частоты незрелых ворсин [23]		
Ангиогенез	Увеличение количества капилляров в терминальных ворсинах [23, 25]. Большая общая длина капилляров плода [23, 25]		
Объем и площадь поверхности паренхиматозной ткани	Увеличение объема паренхиматозной ткани [25]		
Материнские сосуды (первичные и вторичные сосудистые поражения)	Увеличение частоты возникновения ядросодержащих эритроцитов плода, фибриноидного некроза, незрелости ворсин и хорангиоза [3]		Увеличение частоты фибриноидного некроза и хорангиоза [20]

Сосудистые изменения могут нарушить функцию плаценты и поставить под угрозу исход беременности. СД приводит к атеросклерозу, который ухудшает маточно-плацентарный кровоток, способствует образованию множественных синцитиальных узелков (их количество отражает выраженность ишемии плаценты и нарушений ее кровоснабжения) и ускоряет отложение фибрина вокруг ворсин хориона [19–21]. Тяжелая гипоксия приводит к дегенерации ворсин, несмотря на стимуляцию ФРЭС [3]. В плацентах от пациенток с СД экспрессия ФРЭС более выражена по сравнению с плацентами от здоровых женщин [22]. Колебания в экспрессии ФРЭС могут способствовать развитию различных гистопатологических изменений в диабетических плацентах: незрелость ворсин, повышенная васкуляризация, разрастание гиповаскулярных ворсин, синцитиальных узелков в ворсинах, увеличение объема паренхиматозной ткани, увеличение количества капилляров в терминальных ворсинках и увеличение объема трофобласта [23–25].

Нормогликемия и строгие целевые показатели при ГСД не всегда гарантируют защиту от развития сосудистых патологий (хотя это и позволяет обеспечить профилактику метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у плода в будущем [26, 27]): имеющиеся метаболические нарушения тормозят реактивность сосудов плаценты и пуповины [28]. При ГСД плод получает избыточное количество питательных веществ — феномен, который зависит от тонуса фетоплацентарных сосудов и кровотока. Поскольку в дистальном сегменте пуповины и плаценте отсутствует иннервация, локальная регуляция тонуса сосудов является результатом синтеза, высвобождения и биологической активности эндотелиальных вазодилататоров и вазоконстрикторов [28–30]. При ГСД развивается выраженная дилатация фетоплацентарных сосудов на фоне повышенной концентрации эндогенного нуклеотида аденозина (мощный вазодилататор) в крови пупочной вены, а также на фоне измененной экспрессии рецепторов к инсулину и аденозину в эндотелии [31]. Возможно, у женщин с ГСД происходит нарушение в обмене аденозина (поглощение, высвобождение, метаболизм) микро- и макрососудистым эндотелием фетоплацентарного комплекса [32].

На фоне ГСД активируются различные стрессорные сигналы, нарушающие функцию эндоплазматического ретикула (ЭР) [8]. Это запускает стресс ЭР — дезадаптивную реакцию, приводящую к перегрузке ЭР и нарушению его функции, которая заключается в синтезе и переработке секреторных и мембранных белков, биосинтезе липидов и накоплении кальция [33]. Инсулин непосредственно участвует в запуске стресса ЭР, что манифестирует развитием резистентности к инсулину [34]. Дезадаптация ЭР коррелирует с активацией воспалительного ответа, индуцирующего секрецию интерлейкина-1 α и -1 β в жировой ткани беременных, страдающих ожирением или ГСД. Поскольку интерлейкин-1 β вносит большой вклад в патофизиологию ожирения при беременности и ГСД, ингибирование его синтеза, индуцированного стрессом ЭР, может быть потенциальным терапевтическим подходом для снижения риска гестационных осложнений, вызванных ожирением матери и ГСД, в том числе для улучшения чувствительности к инсулину [35].

СД1 и СД2 могут нарушать процесс как васкулогенеза, так и ангиогенеза, в отличие от ГСД, который имеет выраженный негативный эффект на поздних этапах беременности и в меньшей степени влияет на васкулогенез [36]. Это приводит к увеличению ветвления и площади поверхности ворсинчатых капилляров за счет гипоксии плаценты в результате фетальной гипергликемии [4]. Последняя, в свою очередь, вызывает гиперинсулинемию плода, чрезмерно активируя внутриутробный метаболизм, ведущий к увеличению потребности в кислороде [37]. Вероятно, что гипоксия плода способствует экспрессии ангиогенных факторов во время физиологического плацентарного ангиогенеза в I триместре беременности, когда уровень кислорода снижается [4]. Поскольку уровень фактора роста фибробластов-2 также регулируется гипоксией и повышается как в плаценте, так и в пуповинной крови при беременности, протекающей на фоне ГСД, этот фактор роста выступает в качестве кандидата гиперваскуляризации плаценты [38].

Особенности сосудистого русла в диабетических и нормальных плацентах были изучены с помощью компьютерной томографии (КТ) в работе Thunbo M. и соавт. [39]. Проанализирован объем фетоплацентарного сосудистого пространства с помощью послеродовой КТ-ангиографии плацент с контрастом при нормальной беременности (27 беременностей) и при осложнениях у пациенток с СД1 (25 беременностей), с ГСД на диете (8 беременностей) и ГСД на инсулинотерапии (9 беременностей), а также проведено гистологическое исследование плацент. Коэффициент объема фетоплацентарных сосудов/вес плаценты (КОФС/ВП) и коэффициент объема фетоплацентарных сосудов/вес при рождении (КОФС/ВР) в основных группах сравнивали с группой контроля с поправкой на гестационный возраст при рождении. При нормальной беременности объем фетоплацентарного сосудистого русла увеличивался с увеличением срока беременности, веса плаценты и веса при рождении. При беременностях с СД1 и ГСД на инсулинотерапии вес плаценты с поправкой на гестационный возраст и вес при рождении оказались выше по сравнению с нормальной беременностью ($p < 0,05$). Отношение КОФС/ВР было значительно снижено при беременностях с СД1 и ГСД на инсулинотерапии по сравнению с нормальными беременностями ($p = 0,003$ и $p = 0,009$ соответственно), в том числе было зарегистрировано более низкое отношение КОФС/ВР. Несмотря на большую плаценту, макросомный плод снабжает относительно маленький объем фетоплацентарных сосудов. Эти данные могут объяснить, почему у плодов от беременности при СД на инсулинотерапии наблюдается повышенная уязвимость к внутриутробной и интранатальной асфиксии. Гистологическое исследование подтвердило, что патология плаценты преимущественно наблюдается при беременностях, осложненных инсулинозависимым диабетом [39].

Поражения плаценты, развивающиеся при сахарном диабете, делят на материнские (инфаркты, ретроплацентарное кровоизлияние, гипоплазия ворсин, ускоренное созревание ворсин, децидуальная артериопатия) и фетальные (тромбоз, хорангиоз и хорангиоматоз) согласно Амстердамской классификации [40]. Whittington J.R. и соавт. проанализировали ретроспективную когорту

пациенток с догестационным диабетом (48 пациенток с СД1 и 140 женщин с СД2) и ГСД (296 пациенток) в сравнении с группой контроля (106 участниц) [41]. Было обнаружено, что ускоренное созревание ворсин [отношение шансов (ОШ) 8,45, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–62,95] и увеличение массы плаценты [ОШ 3,131, 95% ДИ 1,585–6,293] были значительно выше в плацентах от женщин с СД, при этом тромботические осложнения в них встречались реже по сравнению со здоровыми участницами после поправки на гипертензию. Ускоренное созревание ворсин — патология плаценты, которая свидетельствует о гипоксемии и часто наблюдается при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами. Тромботические поражения сосудов плода ассоциируются с преэклампсией (ПЭ), задержкой внутриутробного развития и мужским полом. В группе ГСД плацентарные нарушения не отличались от группы контроля после поправки на гипертонические расстройства, что свидетельствует о роли гипертонии в развитии данных осложнений при указанном типе диабета. В группе диабета ускоренное созревание ворсин было связано с гипертонией ($p=0,0102$), ПЭ ($p<0,0001$) и неблагоприятными перинатальными исходами: преждевременным разрывом плодных оболочек ($p<0,0175$), низким весом при рождении ($p=0,0023$) и более низкими баллами по шкале Апгар ($p<0,0001$). Гликемический контроль как в I, так и в III триместре не оказывал статистически значимого влияния на ускоренное созревание ворсинок ($p=0,06$), что можно объяснить небольшой выборкой [41].

Вклад в изучение особенностей весовых показателей плаценты и их взаимосвязь с ГСД внесли и российские ученые. В работе И.В. Бариновой и соавт. были проанализированы показатели массы 2208 плацент, полученных при поздних абортах и родах. На основании зарегистрированных данных исследователями были разработаны перцентильные значения массы плаценты, определена диагностическая ценность числового показателя массы плаценты при ГСД [42]. В группе пациенток, беременность которых протекала на фоне ГСД, медиана распределения массы этого органа оказалась статистически значимо выше, чем у всех остальных обследованных женщин, при этом результаты гистологического исследования подтвердили множественные патологические изменения в изучаемых тканях.

Точные механизмы, объясняющие увеличение массы плаценты при диабете, остаются неясными. Данные литературы свидетельствуют о повышении иммунореактивности маркеров клеточной пролиферации: ядерного антигена пролиферирующих клеток (вспомогательный фактор репарационной ДНК-полимеразы, участвующей в репликации хромосомной ДНК) и Ki-67 (ядерный белок, который связан с клеточной пролиферацией) в цитотрофобластах ворсинок, синцитиотрофобласте, стромальных клетках и эндотелиальных клетках в диабетических плацентах [43]. Кроме того, в диабетических плацентах наблюдается большее число ворсин цитотрофобласта и ядер синцитиотрофобласта, чем в нормальных плацентах. Эти изменения могут способствовать увеличению размера плаценты [43].

Увеличение массы плаценты при беременности с ГСД может быть вызвано нарушением регуляции гибели клеток трофобласта. Апоптоз (запрограммированная гибель

клеток) и аутофагия (катаболический процесс, включающий инвагинацию и деградацию цитоплазматических компонентов через лизосомальный путь) являются биологическими процессами, которые играют важную роль в развитии и гомеостазе тканей [44]. Аутофагия и апоптоз часто ко-активируются в ответ на стресс, и оба вовлечены в различные физиологические или патологические процессы, включая клеточную дифференцировку и гибель клеток. Они участвуют в развитии плаценты человека, а их усиление наблюдается при осложнениях беременности, таких как ПЭ и задержка роста плода, в результате объем плаценты уменьшается [44]. Существенную роль в регуляции аутофагии и апоптоза играют белки семейства Bcl-2 [45].

Hung T.H. и соавт. сравнили плаценты от женщин с ГСД, беременность которых закончилась рождением крупного плода или плода с нормальным весом, и плаценты здоровых участниц [46]. В результате было обнаружено, что плаценты женщин с ГСД и крупным плодом имели больший вес, меньше аутофагических и апоптотических изменений, но больше пролиферирующих клеток (повышенная иммунореактивность Ki-67). Эти изменения были связаны с увеличением Bcl-xL (антиапоптотический белок) и снижением уровня Bak (проапоптотический белок). При этом в плацентах у женщин с ГСД и нормальным весом плода не найдено различий в уровнях аутофагии, апоптоза, пролиферации, уровня белков семейства Bcl-2 в сравнении с плацентами здоровых женщин. Используя первичные клетки цитотрофобласта в качестве модели, авторы продемонстрировали, что повышение концентрации глюкозы в культуральной среде было связано со снижением аутофагических и апоптотических процессов по сравнению со стандартными условиями культивирования. Гипергликемия также приводила к более высоким уровням Bcl-xL и более низким уровням Bak и Bad (проапоптотический белок), чем при стандартных условиях культивирования [46]. Это подтверждает факт, что женщины с ГСД с плохим гликемическим контролем чаще имеют крупных детей или макросомию, так как гипергликемия матери способствует развитию гиперинсулинемии плода и его чрезмерному росту [47].

Еще одним патогенетическим механизмом развития эндотелиальной дисфункции сосудов плаценты и ПЭ на фоне ГСД может быть воздействие микроРНК – трансляционных репрессоров, регулирующих экспрессию генов. Взаимосвязь hsa-miR-4532, hsa-miR-34c-5p, hsa-miR-193b-5p и риска развития ПЭ и ГСД была отражена в работе В.С. Пакина и соавт., в которой были зарегистрированы статистически значимые различия в экспрессии hsa-miR-45a ($p<0,0001$) при ПЭ, развившейся на фоне ГСД, в сравнении с таковой без ГСД. Изменения в содержании микроРНК в плаценте, возможно, являются потенциальными маркерами нарушенной инвазии трофобласта и гиперкоагуляции, активирующихся при ПЭ [48]. Скорость роста плаценты наибольшая в I триместре – периоде, который является самым критическим в формировании этого органа. На ранних этапах развития она проявляет большую пластичность, чем позднее во время беременности. Поскольку в I триместре инсулиновые рецепторы в основном расположены на поверхности синцитиотрофобласта,

высокий уровень инсулина может напрямую регулировать рост плаценты [13]. Метаболические события на ранних сроках влияют на формирование плаценты, ее рост и развитие, важную роль в которых играет материнский инсулин, однако механизм, с помощью которого глюкоза/инсулин могут активировать ранний рост плаценты, остается неясным. Возможно, стимулирующим фактором является слияние цитотрофобласта с синцитиотрофобластом, что приводит к увеличению трофобласта, ответственного за транспорт питательных веществ к плоду. Инсулин посредством активации протеинкиназы-В синцитиотрофобласта индуцирует матриксную металлопротеиназу-14 (ММР14) — фермент, расположенный на поверхности цитотрофобласта. ММР14 участвует в процессе слияния и активируется во время беременности с СД1, так как уровни ММР14 коррелируют со средней суточной дозой инсулина — косвенным показателем уровня циркулирующего инсулина в I триместре [49].

Внеклеточная гипергликемия активирует митохондриальную активность в клетках, усиливая образование активных форм кислорода (АФК), поэтому дисфункция митохондрий может способствовать дезадаптации плаценты при диабете и ожирении. Известно, что некоторые гены, регулирующие метаболизм митохондрий, подавляются в трофобласте женщин с ожирением в I триместре по сравнению с женщинами без ожирения [50]. Исследования митохондриальной дисфункции *in vitro* затруднительны, так как при этом обычно используют 21% кислорода, что создает состояние гипероксии, которое, вероятно, подавляет механизмы клеточной антиоксидантной защиты [51]. Но когда трофобласт в I триместре инкубировали при более низком, физиологическом, напряжении кислорода, гипергликемия повышала уровни АФК и не зависела от митохондриальной активности, что свидетельствует о немитохондриальной генерации окислителей [51]. Изменения в напряжении кислорода в межворсинчатом пространстве являются физиологическим ответом на ремоделирование спиральных артерий в децидуальной оболочке и ключевым фактором раннего развития плаценты [49]. Любые изменения в ремоделировании спиральных артерий, провоцируемые материнским диабетом и/или ожирением, будут влиять на концентрацию кислорода, доставляемого в межворсинчатое пространство, и менять его напряжение, вызывая адаптацию плаценты [49].

Фетальная гипергликемия на ранних сроках, а также повышенная концентрация других активаторов секреции инсулина (лейцин и аргинин) стимулируют поджелудочную железу плода. Как результат возникает гиперинсулинемия плода, которая усиливает градиент концентрации глюкозы в крови матери и плода с последующим увеличением потока глюкозы к плоду («фетальная кража глюкозы») [52]. Ранняя гиперинсулинемия плода считается ключевым фактором липогенеза, который способствует чрезмерному накоплению жировой ткани и увеличению массы плода [53]. Потенциальный вклад могут оказывать материнские липиды, в частности триглицериды, которые гидролизуются на поверхности синцитиотрофобласта эндотелиальной липазой с выделением свободных жирных кислот [54].

Высокая концентрация материнских триглицеридов часто связана с диабетом и ожирением, что приводит к повышению концентрации свободных жирных кислот на материнской стороне плаценты. Эти жирные кислоты поглощаются синцитиотрофобластом и после переектерификации (обмена радикалами) хранятся в виде липидных капель. При избыточном накоплении материнских жирных кислот они поступают в кровоток плода. Доля жирных кислот материнского происхождения в общем пуле жирных кислот плода неизвестна, но общий трансплацентарный перенос невелик (2–3%) [55].

Одними из важных участников имплантации и развития плаценты являются кисспептины, регулирующие инвазию трофобласта, при этом сам трофобласт синтезирует данные пептиды. Нарушение инвазии ассоциировано с ПЭ и СД [56]. Ключевую роль среди всех указанных пептидов играет кисспептин-1 (KISS1), который действует через рецептор кисспептина KISS1R в клетках трофобласта. Экспрессия мРНК KISS1 и KISS1R наиболее высока в I триместре беременности и снижается к концу гестации, т.е. активность этих пептидов связана с наиболее критическим периодом регуляции инвазии, поэтому нарушения в их экспрессии могут приводить к развитию неблагоприятных перинатальных исходов: задержке внутриутробного развития плода, преждевременным родам и ПЭ [57].

Karustin R.V. и соавт. исследовали экспрессию KISS1 и KISS1R при нормальной беременности, беременности при СД1, СД2, ГСД и беременности, осложненной ПЭ [58]. Самые высокие показатели экспрессии KISS1 были обнаружены в группах ПЭ (35,4%) и ГСД (33,2%). В случае СД уровни экспрессии KISS1 зависели от присутствия ПЭ и были выше по сравнению с СД без ПЭ и контрольными группами. Самая низкая экспрессия была обнаружена в контрольной группе (14,1%). Была обнаружена сильная прямая корреляционная связь между ПЭ и экспрессией KISS1 ($r=0,81$) и KISS1R ($r=0,56$), а также обратная корреляционная связь между KISS1 и низким весом при рождении ($r=-0,73$). Не зарегистрировано корреляций между экспрессией плацентарных KISS/KISS1R и весом плаценты или уровнем гликированного гемоглобина. Авторы сделали вывод, что повышенные уровни экспрессии KISS1 и KISS1R на фоне диабета могут принимать участие в нарушении формирования плаценты и приводить к развитию ПЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост и созревание плода находятся под влиянием многокомпонентной системы фетоплацентарного комплекса с различными уровнями регулирования. Метаболический статус матери, наличие СД могут приводить к неблагоприятным перинатальным исходам. При этом СД1 с учетом аутоиммунного компонента, лежащего в основе его патогенеза, СД2 и ГСД, в основе которых лежит нарушенная чувствительность тканей к инсулину, оказывают различное влияние на фетоплацентарный комплекс, выступая в роли эпигенетических факторов, формируя среду для плода в зависимости от преобладающих внутриутробных условий, что в дальнейшем может отрицательно сказаться на здоровье будущего ребенка.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркёры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» (Грант РНФ № 17-75-30035).

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1663):20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066.
- Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. *Placenta*. 2004;25(2-3):114–126. doi: 10.1016/j.placenta.2003.10.009.
- Bhattacharjee D, Mondal SK, Garin P, et al. Histopathological study with immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor in placentas of hyperglycemic and diabetic women. *J Lab Physicians*. 2017;9(4):227–233. doi: 10.4103/JLPJLP_148_16.
- Cvitic S, Desoye G, Hiden U. Glucose, insulin, and oxygen interplay in placental hypervascularisation in diabetes mellitus. *Biomed Res Int*. 2014;2014:145846. doi: 10.1155/2014/145846.
- Zhou Y, Bellingard V, Feng KT, et al. Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. *Dev Biol*. 2003;263(1):114–125. doi: 10.1016/s0012-1606(03)00449-4.
- Poole TJ, Finkelstein EB, Cox CM. The role of FGF and VEGF in angioblast induction and migration during vascular development. *Dev Dyn*. 2001;220(1):1–17. doi: 10.1002/1097-0177(2000)9999:9999<::AID-DVDY1087>3.0.CO;2-2.
- Pietro L, Daher S, Rudge MV, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-receptor expression in placenta of hyperglycemic pregnant women. *Placenta*. 2010;31(9):770–780. doi: 10.1016/j.placenta.2010.07.003.
- Sobrevia L, Salsoso R, Fuenzalida B, et al. Insulin is a key modulator of fetoplacental endothelium metabolic disturbances in gestational diabetes mellitus. *Front Physiol*. 2016;7:119. doi: 10.3389/fphys.2016.00119.
- Chang SC, Vivian Yang WC. Hyperglycemia induces altered expressions of angiogenesis associated molecules in the trophoblast. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:457971. doi: 10.1155/2013/457971.
- Crume TL, Ogden L, West NA, et al. Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: the Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *Diabetologia*. 2011;54(1):87–92. doi: 10.1007/s00125-010-1925-3.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1422–1426. doi: 10.2337/dc07-2417.
- Dabelea D, Harrod CS. Role of developmental overnutrition in pediatric obesity and type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2013;71 Suppl 1:S62–S67. doi: 10.1111/nure.12061.
- Desoye G, Cervar-Zivkovic M. Diabetes mellitus, obesity, and the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):65–79. doi: 10.1016/j.ogc.2019.11.001.
- Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):406–416. doi: 10.1038/s41574-019-0197-3.
- Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(4):780–786. doi: 10.2337/dc11-1790.
- Mackin ST, Nelson SM, Kerssens JJ, et al. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15-year period. *Diabetologia*. 2018;61(5):1081–1088. doi: 10.1007/s00125-017-4529-3.
- Higgins M, McAuliffe FM, Mooney EE. Clinical associations with a placental diagnosis of delayed villous maturation: a retrospective study. *Pediatr Dev Pathol*. 2011;14(4):273–279. doi: 10.2350/10-07-0872-OA.1.
- Huynh J, Dawson D, Roberts D, et al. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(2):101–114. doi: 10.1016/j.placenta.2014.11.021.
- Xu L, Kanasaki K, Kitada M, Koya D. Diabetic angiopathy and angiogenic defects. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(1):13. doi: 10.1186/1755-1536-5-13.
- Scifres CM, Parks WT, Feghali M, et al. Placental maternal vascular malperfusion and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2017;49:10–15. doi: 10.1016/j.placenta.2016.11.004.
- Abdelhalim NY, Shehata MH, Gadallah HN, et al. Morphological and ultrastructural changes in the placenta of the diabetic pregnant Egyptian women. *Acta Histochem*. 2018;120(5):490–503. doi: 10.1016/j.acthis.2018.05.008.
- Cetinkaya B, Ozmen A, Unek G, et al. Expressions of vegf, vegfr1, vegfr2 and akt in pregestational diabetic human placentas. *Placenta*. 2014;35(9):31. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.103.
- Jauniaux E, Burton GJ. Villous histomorphometry and placental bed biopsy investigation in Type I diabetic pregnancies. *Placenta*. 2006;27(4-5):468–474. doi: 10.1016/j.placenta.2005.04.010.
- Nelson SM, Coan PM, Burton GJ, et al. Placental structure in type 1 diabetes: relation to fetal insulin, leptin, and IGF-I. *Diabetes*. 2009;58(11):2634–2641. doi: 10.2337/db09-0739.
- Rudge MV, Lima CP, Damasceno DC, et al. Histopathological placental lesions in mild gestational hyperglycemia and diabetic women. *Diabetol Metab Syndr*. 2011;3(1):19. doi: 10.1186/1758-5996-3-19.
- Popova P, Vasilyeva L, Tkachuk A, et al. A Randomised, controlled study of different glycaemic targets during gestational diabetes treatment: effect on the level of adipokines in cord blood and ANGPTL4 expression in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:6481658. doi: 10.1155/2018/6481658.
- Popova PV, Vasileva LB, Tkachuk AS, et al. Association of tribbles homologue 1 gene expression in human umbilical vein endothelial cells with duration of intrauterine exposure to hyperglycaemia. *Genet Res (Camb)*. 2018;100:e3. doi: 10.1017/S0016672318000010.
- Sobrevia L, Abarzúa F, Nien JK, et al. Review: Differential placental macrovascular and microvascular endothelial dysfunction in gestational diabetes. *Placenta*. 2011;32 Suppl 2:S159–164. doi: 10.1016/j.placenta.2010.12.011.
- Marziani D, Tamagnone L, Capparuccia L, et al. Restricted innervation of uterus and placenta during pregnancy: evidence for a role of the repelling signal Semaphorin 3A. *Dev Dyn*. 2004;231(4):839–848. doi: 10.1002/dvdy.20178.
- Nelson PG, Nelson KB. Innervation of the placenta and uterus: competition between cytotrophoblasts and nerves? *Placenta*. 2013;34(6):463–466. doi: 10.1016/j.placenta.2013.03.004.
- Guzmán-Gutiérrez E, Arroyo P, Salsoso R, et al. Role of insulin and adenosine in the human placenta microvascular and macrovascular endothelial cell dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Microcirculation*. 2014;21(1):26–37. doi: 10.1111/micc.12077.
- Sobrevia L, Salsoso R, Sáez T, et al. Insulin therapy and fetoplacental vascular function in gestational diabetes mellitus. *Exp Physiol*. 2015;100(3):231–238. doi: 10.1113/expphysiol.2014.082743.
- Дедов И.И., Смирнова О.М., Горелышев А.С. Стресс эндоплазматического ретикулума: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека // Проблемы эндокринологии. — 2012. — №5. — С. 57–65. [Dedov II, Smirnova OM, Gorelyshev AS. Stress of endoplasmic reticulum: the cytological «scenario» of pathogenesis of human diseases. *Problemy endokrinologii*. 2012;5(5):57–65. (In Russ).]

34. Sáez PJ, Villalobos-Labra R, Westermeier F, et al. Modulation of endothelial cell migration by ER stress and insulin resistance: a role during maternal obesity? *Front Pharmacol*. 2014;5:189. doi: 10.3389/fphar.2014.00189.
35. Liong S, Lappas M. Endoplasmic reticulum stress is increased in adipose tissue of women with gestational diabetes. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122633. doi: 10.1371/journal.pone.0122633.
36. Huynh J, Yamada J, Beauharnais C, et al. Type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus differentially impact placental pathologic characteristics of uteroplacental malperfusion. *Placenta*. 2015;36(10):1161–1166. doi: 10.1016/j.placenta.2015.08.004.
37. Taricco E, Radaelli T, Rossi G, et al. Effects of gestational diabetes on fetal oxygen and glucose levels in vivo. *BJOG*. 2009;116(13):1729–1735. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02341.x.
38. Grissa O, Yessoufou A, Misak I, et al. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:7. doi: 10.1186/1471-2393-10-7.
39. Thunbo M, Sinding M, Bogaard P, et al. Postpartum placental CT angiography in normal pregnancies and in those complicated by diabetes mellitus. *Placenta*. 2018;69:20–25. doi: 10.1016/j.placenta.2018.06.309.
40. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):698–713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC.
41. Whittington JR, Cummings KF, Ounpraseuth ST, et al. Placental changes in diabetic pregnancies and the contribution of hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;1–9. doi: 10.1080/14767058.2020.1724944.
42. Баринова И.В., Котов Ю.Б., Скляренко Г.А., и др. Диагностическая ценность массы плаценты как критерия функционального состояния фетоплацентарного комплекса // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2010. — №10. — С. 3–6. [Barinova IV, Kotov YuB, Skliarenko GA, et al. Diagnostic value of placental mass as a criterion for the functional state of the fetoplacental complex. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;(10):3–6. (In Russ).]
43. Unek G, Ozmen A, Mendilcioglu I, et al. Immunohistochemical distribution of cell cycle proteins p27, p57, cyclin D3, PCNA and Ki67 in normal and diabetic human placentas. *J Mol Histol*. 2014;45(1):21–34. doi: 10.1007/s10735-013-9534-3.
44. Hung TH, Chen SF, Lo LM, et al. Increased autophagy in placentas of intrauterine growth-restricted pregnancies. *PLoS One*. 2012;7(7):e40957. doi: 10.1371/journal.pone.0040957.
45. Levine B, Sinha S, Kroemer G. Bcl-2 family members: dual regulators of apoptosis and autophagy. *Autophagy*. 2008;4(5):600–606. doi: 10.4161/auto.6260.
46. Hung TH, Huang SY, Chen SF, et al. Decreased placental apoptosis and autophagy in pregnancies complicated by gestational diabetes with large-for-gestational age fetuses. *Placenta*. 2020;90:27–36. doi: 10.1016/j.placenta.2019.12.003.
47. Kamana KC, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 2):14–20. doi: 10.1159/000371628.
48. Пакин В.С., Вашукова Е.С., Капустин Р.В., и др. Оценка уровня микроРНК в плаценте при тяжелом гестозе на фоне гестационного сахарного диабета // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2017. — Т.66. — №3. — С. 110–115. [Pakin V, Vashukova E, Kapustin R, et al. Peculiarities of placental microRNA expression in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):110–115. (In Russ).] doi: 10.17816/JOWD663110-115.
49. Hoch D, Gauster M, Hauguel-de Mouzon S, et al. Diabetes-associated oxidative and inflammatory stress signalling in the early human placenta. *Mol Aspects Med*. 2019;66:21–30. doi: 10.1016/j.mam.2018.11.002.
50. Lassance L, Haghiac M, Minium J, et al. Obesity-induced down-regulation of the mitochondrial translocator protein (TSPO) impairs placental steroid production. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):E11–18. doi: 10.1210/jc.2014-2792.
51. Frohlich JD, Huppertz B, Abuja PM, et al. Oxygen modulates the response of first-trimester trophoblasts to hyperglycemia. *Am J Pathol*. 2012;180(1):153–164. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.09.012.
52. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016;59(6):1089–1094. doi: 10.1007/s00125-016-3931-6.
53. Sovio U, Murphy HR, Smith GC. Accelerated fetal growth prior to diagnosis of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of nulliparous women. *Diabetes Care*. 2016;39(6):982–987. doi: 10.2337/dc16-0160.
54. Hirschmugl B, Desoye G, Catalano P, et al. Maternal obesity modulates intracellular lipid turnover in the human term placenta. *Int J Obes*. 2017;41(2):317–323. doi: 10.1038/ijo.2016.188.
55. Stirn L, Kovarova M, Perschbacher S, et al. BMI-independent effects of gestational diabetes on human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3299–309. doi: 10.1210/jc.2018-00397.
56. Mead EJ, Maguire JJ, Kuc RE, et al. Kisspeptins: a multifunctional peptide system with a role in reproduction, cancer and the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2009;151(8):1143–1153. doi: 10.1038/sj.bjp.0707295.
57. Cartwright JE, Williams PJ. Altered placental expression of kisspeptin and its receptor in pre-eclampsia. *J Endocrinol*. 2012;214(1):79–85. doi: 10.1530/JOE-12-0091.
58. Kapustin RV, Drobintseva AO, Alekseenkova EN, et al. Placental protein expression of kisspeptin-1 (KISS1) and the kisspeptin-1 receptor (KISS1R) in pregnancy complicated by diabetes mellitus or preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(2):437–445. doi: 10.1007/s00404-019-05408-1.

Рукопись получена: 17.04.2020. Одобрена к публикации: 03.06.2020. Опубликовано online: 28.07.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; eLibrary SPIN: 2220-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru.

Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н. [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, DSc]; e-mail: iceberg1995@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; eLibrary SPIN: 3060-8242.

Михеев Роберт Константинович, студент лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова [Robert K. Mikheev, student at the faculty of medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry]; e-mail: mikheev-robert@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; eLibrary SPIN: 9767-8468.

Андреева Елена Николаевна, д.м.н. [Elena N. Andreeva, MD, PhD, DSc]; e-mail: endogin@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937.

ЦИТИРОВАТЬ:

Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С., Михеев Р.К., Андреева Е.Н. Сравнительный анализ морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при сахарном диабете (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 85–92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12399>

TO CITE THIS ARTICLE:

Grigoryan OR, Absatarova YS, Mikheev RK, Andreeva EN. Comparative analysis of the morphological and functional state of the fetoplacental complex in diabetes mellitus (Literature review). *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):85–92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12399>