

Том 69 №4 2023
2023 VOL. 69 ISS. 4

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 2019

0,937

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатный Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский 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 06.07.2023 г.

Подписано в печать 30.08.2023 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 69, №4

Июль-Август

2023

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)

ПИГАРОВА Е.А., д.м.н. (Москва, РФ)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.м.н. (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)

БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва, РФ)

ВАКС В.В., проф. (Суиндон, Уилтшир, Англия, 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)

КИСЕЛЕВА Т.П., д.м.н., проф. (Екатеринбург, 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)

МОРУГОВА Т.В., д.м.н., проф. (Уфа, 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)

РОЖИНСКАЯ Л.Я., 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)

ШЕСТАКОВА М.В., акад. РАН (Москва, 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 2021	0.6
	SJR 2021	0.135
	SNIP 2021	0.365

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. 69 Issue 4

July-August

2023

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. Bezlepikina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

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

Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD (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)

BELTSEVICH D.G., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

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 (Yokohama City, Kanagawa, Japan)

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

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

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

KISELEVA T.P., MD, PhD, Prof. (Ekaterinburg, 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)

MORUGOVA T.V., MD, PhD, Prof. (Ufa, Russian Federation)

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

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

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

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

ROZHINSKAYA L.Y., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

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)

VAKS V.V., PhD (Swindon, Wiltshire, England, 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/>

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
Е.А. Трошина ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ — «СИГНАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ» В СОСТАВЕ МУЛЬТИОРГАННОГО АУТОИММУННОГО СИНДРОМА	4	Troshina E.A. CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS IS A «SIGNAL DISEASE» IN THE MULTIORGAN AUTOIMMUNE SYNDROME
ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ		ONCOENDOCRINOLOGY
Н.В. Пачуашвили, А.А. Рослякова, Э.Э. Порубаева, Д.Г. Бельцевич, А.Н. Гадзыра, Н.А. Дрогалов, А.А. Лазарева, Л.С. Урусова МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ. ОПЫТ НИИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ	11	Pachuashvili N.V., Roslyakova A.A., Porubayeva E.E., Beltsevich D.G., Gadzyra A.N., Drogolov N.A., Lazareva A.A., Urusova L.S. METASTATIC LESIONS OF THE ADRENAL GLANDS. THE EXPERIENCE OF ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTER
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
З.Т. Зураева, О.К. Викулова, Н.М. Малышева, Л.В. Никанкина, Н.В. Зайцева, О.Ю. Сухарева, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ, ПОЛИМОРФИЗМА RS2106809 ГЕНА ACE2 И ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ РАС НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ COVID-19	21	Zuraeva Z.T., Vikulova O.K., Malysheva N.M., Nikankina L.V., Zaytceva N.V., Sukhareva O.Y., Shamhalova M.S., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G. EFFECT OF COMPONENTS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, RS2106809 POLYMORPHISM OF THE ACE2 GENE, AND THERAPY WITH RAS BLOCKERS ON THE SEVERITY OF COVID-19
М.А. Перепелова, Е.Л. Зайцева, Е.Г. Бессмертная, Я.О. Груша, Н.Ю. Свириденко, Г.Р. Галстян КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПРЕТИБИАЛЬНОЙ МИКСЕДЕМЫ НА ОСНОВЕ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ ПРЕДНИЗОЛОНОМ И ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОСТИМУЛЯЦИИ (FREMS-ТЕРАПИИ) У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА И ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ	32	Perepelova M.A., Zaitseva E.L., Bessmertnaya E.G., Grusha Y.O., Sviridenko N.Y., Galstyan G.R. AN INTEGRATED APPROACH TO THE TREATMENT OF PRETIBIAL MYXEDEMA BASED ON PULSE THERAPY WITH PREDNISOLONE AND ELECTRICAL NEUROMYOSTIMULATION (FREMS-THERAPY) IN A PATIENT WITH GRAVES' DISEASE AND THYROID EYE DISEASE
Е.А. Трошина, Н.П. Маколина, Н.М. Платонова, М.П. Исаева, Ф.М. Абдулхабилова, Л.В. Никанкина, З.Т. Зураева, У.С. Исаева, Х.В. Атабаева ПРОБЛЕМА ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ: ОЦЕНКА ТЕКУЩЕГО СОСТОЯНИЯ И ПУТИ РЕШЕНИЯ	38	Troshina E.A., Makolina N.P., Platonova N.M., Isaeva M.P., Abdulkhabirova F.M., Nikankina L.V., Zuraeva Z.T., Isaeva U.S., Atabaeva K.V. THE PROBLEM OF IODINE DEFICIENCY IN THE CHECHEN REPUBLIC: ASSESSMENT OF THE CURRENT STATE AND WAYS OF SOLUTION
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHYDRATES METABOLISM DISTURBANCES
Д.В. Куркин, Е.В. Макарова, И.С. Крысанов, Д.А. Бакулин, А.И. Робертус, О.В. Иванова, Ю.А. Колосов, Р.А. Кудрин ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАКУПОК САХАРОСНИЖАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КОММЕРЧЕСКОМ СЕКТОРЕ В ДИНАМИКЕ ЗА 2016–2020 ГГ	50	Kurkin D.V., Makarova E.V., Krysanov I.S., Bakulin D.A., Robertus A.I., Ivanova O.V., Kolosov Y.A., Kudrin R.A. CHARACTERISTICS OF PURCHASES OF HYPOGLYCEMIC AGENTS IN PHARMACY RETAIL SECTOR IN 2016–2020 YEARS DYNAMICS
И.Н. Тюренков, Т.Н. Файбисович, Д.А. Бакулин СИНЕРГИЯ В ДЕЙСТВИИ ГАМК И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	61	Tyurenkov I.N., Faibisovich T.I., Bakulin D.A. SYNERGISTIC EFFECTS OF GABA AND HYPOGLYCEMIC DRUGS
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES
Т.С. Паневин, Е.Г. Зоткин, А.М. Лиля ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ НА ЗАБОЛЕВАНИЯ СУСТАВОВ	70	Panevin T.S., Zotkin E.G., Lila A.M. IMPACT OF SURGICAL TREATMENT OF MORBID OBESITY ON JOINT DISEASES
И.С. Маганева, А.С. Бондаренко, А.П. Милиутина, А.Р. Елфимова, Е.Е. Бибик, Л.В. Никанкина, Н.В. Тарбаева, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ВЛИЯНИЕ ЭТИОТРОПНОЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	77	Maganeva I.S., Bondarenko A.S., Miliutina A.P., Elfimova A.R., Bibik E.E., Nikankina L.V., Tarbaeva N.V., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G. DYNAMICS THE PARAMETERS OF MINERAL METABOLISM IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19, THE IMPACT OF ETIOTROPIC AND PATHOGENETIC THERAPY
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
Ю.В. Бурмицкая, О.В. Васюкова, П.Л. Окороков, З.Т. Зураева, О.Б. Безлепкина АДИПОМИОКИНЫ У ДЕТЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ	87	Burmitskaya Y.V., Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Zuraeva Z.T., Bezlepkina O.B. ADIPOMYOKINES IN CHILDREN WITH OBESITY
О.А. Малиевский, С.А. Юлчурун ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА СРЕДСТВАМИ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ	96	Malievskiy O.A., Yulchurin S.A. LEGAL ISSUES OF THE USE OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES
М.А. Карева, Л.С. Созаева, И.С. Чугунов, В.А. Петеркова, С.Д. Михалина ДОПУБЕРТАТНАЯ ГИНЕКОМАСТИЯ В ДЕБЮТЕ СИНДРОМА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОПУХОЛЯМ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)	101	Kareva M.A., Sozaeva L.S., Chugunov I.S., Peterkova V.A., Mikhulina S.D. PREPUBERTAL GYNecomASTIA AT THE DEBUT OF HEREDITARY TUMORS PREDISPOSITION SYNDROME (CLINICAL CASE REPORTS)

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ — «СИГНАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ» В СОСТАВЕ МУЛЬТИОРГАННОГО АУТОИММУННОГО СИНДРОМА



© Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Текущее столетие объявлено ВОЗ «веком аутоиммунных заболеваний», которых к сегодняшнему дню насчитывается более ста. Естественное течение любого аутоиммунного заболевания характеризуется прогрессированием от латентной и субклинической стадий к клинической и связано с наличием специфических циркулирующих аутоантител. В течение жизни человека с одним верифицированным аутоиммунным заболеванием существует высокая вероятность последовательной манифестации других аутоиммунных патологий. Каждый четвертый пациент с хроническим аутоиммунным тиреоидитом заболевает аутоиммунными нетиреоидными патологиями, и наоборот, среди лиц с нетиреоидными аутоиммунными болезнями часто встречается хронический аутоиммунный тиреоидит. Современные представления о патогенетических механизмах развития и прогрессирования аутоиммунных заболеваний позволяют рассматривать хронический аутоиммунный тиреоидит в качестве «сигнальной патологии» при мультиорганном аутоиммунном синдроме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунные заболевания щитовидной железы; аутоиммунные полигланулярные синдромы; мультиорган- ный аутоиммунный синдром; хронический аутоиммунный тиреоидит; аутоиммунные заболевания.

CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS IS A «SIGNAL DISEASE» IN THE MULTIORGAN AUTOIMMUNE SYNDROME

© Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The current century has been declared by the WHO as the «century of autoimmune diseases», of which there are more than a hundred today. The natural course of any autoimmune disease is characterized by progression from a latent and subclinical to a clinical stage and is associated with the presence of specific circulating autoantibodies. During the life of a person with one verified autoimmune disease, there is a high probability of consecutive manifestation of other autoimmune pathologies. Every fourth patient with chronic autoimmune thyroiditis develops autoimmune non-thyroid pathologies during his life, and vice versa, chronic autoimmune thyroiditis is present among people with non-thyroid autoimmune diseases. Modern ideas about the pathogenetic mechanisms of the development and progression of autoimmune diseases make it possible to consider chronic autoimmune thyroiditis as a «signal pathology» in the multiorgan autoimmune syndrome.

KEYWORDS: autoimmune thyroid disease; autoimmune polyglandular syndromes; multiorgan autoimmune syndrome; chronic autoimmune thyroiditis; autoimmune diseases.

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) был впервые описан Хашимото в 1912 г. На сегодняшний день известно несколько вариантов течения этого заболевания. По морфологическим особенностям выделяют гипертрофическую форму АИТ (классический вариант ХАИТ, при котором доминирует лимфоидная инфильтрация) и атрофическую форму АИТ (доминируют признаки фиброза). Очевидно, что между известными вариантами заболевания существуют тонкие различия генетического и/или патогенетического характера, но имеется и много общего, вследствие чего их вполне обоснованно объединяют под одним названием аутоиммунного заболевания щитовидной железы (АЗЩЖ) — «хронический аутоиммунный тиреоидит».

ХАИТ является HLA-ассоциированным заболеванием, однако его атрофическая и гипертрофическая формы связаны с разными гаплотипами.

У родственников первой линии родства пациентов с ХАИТ риск развития этого же заболевания в 9 раз выше,

чем в общей популяции. Ежегодная заболеваемость ХАИТ во всем мире составляет 0,3–1,5 случая на 1000 человек. Распространенность ХАИТ наиболее высока у женщин и достигает 2–11% в зависимости от возраста. Среди взрослых лиц в 90% случаев ХАИТ выявляется именно у женщин [1].

ХАИТ является, как и прочие аутоиммунные заболевания, результатом нарушения иммунорегуляции в сочетании с органической дисфункцией, которая, в свою очередь, представляет собой следствие антигенспецифической атаки, дополняемой недостаточной супрессией (и, следовательно, активацией) лимфоцитов, действие которых направлено на антигены на тиреоцитах (клетках-мишенях), а также в сочетании с выработкой различных цитокинов, воздействующих на клетки-мишени с близкого расстояния. Нарушение иммунологической ауто толерантности лежит в основе формирования ХАИТ [2].

Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) играют ключевую роль в поддержании ауто толерантности и иммунного

гомеостаза. Они оказывают супрессивное воздействие на остальные клетки иммунной системы, тем самым осуществляя контроль иммунного ответа и супрессию воспалительных реакций путем прямого подавления и модулирования функции эффекторных Т-клеток. При аутоиммунных процессах, в частности при ХАИТ, отмечаются снижение числа и функциональной активности Тreg, а также несостоятельность фермента каспазы, участвующего в обеспечении их функционала [3]. Известно, что в патогенезе гипертрофической формы ХАИТ в большей степени задействованы Th1 (клеточный иммунитет), а в патогенезе его атрофической формы — Th2 (гуморальный иммунитет).

Хелперные Т-лимфоциты подразделяются на подгруппы Th1 и Th2 в зависимости от способа выработки ими цитокинов: клетки Th1 выбрасывают интерферон гамма (IFN- γ), фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-2 (ИЛ-2) и создают воспалительный эффект, тогда как клетки Th2 «помогают» В-лимфоцитам, в первую очередь вырабатывая интерлейкины (ИЛ-4, -5 и -6). Также установлено, что три подгруппы стромальных клеток щитовидной железы, эндотелиальные клетки ASK1+, миофибробласты CCL21+ и фибробласты CCL21+, вносят вклад в микроокружение ткани щитовидной железы при ХАИТ. Предположительно они могут способствовать переносу лимфоцитов из крови в ткань щитовидной железы, а фибробласты Т-клеточной зоны CCL21+ также могут способствовать формированию третичных лимфоидных органов, характерных для ХАИТ, заболевания, при котором показано также наличие воспалительных макрофагов и дендритных клеток, экспрессирующих высокие уровни ИЛ-1 β в щитовидной железе. Это, в свою очередь, может способствовать разрушению тиреоцитов при ХАИТ [4]. Кроме того, увеличение количества дендритных клеток (ДК) в инфильтратах щитовидной железы регистрируется при всех основных разновидностях АЗЩЖ, причем как зрелых, локализованных в соединительной ткани, так и незрелых ДК, группирующихся вокруг тиреоидных фолликулов. У пациентов с ХАИТ показатели концентрации субпопуляций ДК в периферической крови значительно ниже, чем у здоровых людей, а сами ДК характеризуются повышенной выработкой интерферона-альфа в условиях *in vitro* под воздействием стимуляции, и, в отличие от периферических плазматических ДК, ДК щитовидной железы демонстрируют более высокую экспрессию Fas-лиганда.

Подчеркнем еще раз, — Th1 активируют макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты, которые опосредованно, через цитотоксические механизмы, разрушают фолликулярные клетки щитовидной железы. Механизм активации запускается через действие провоспалительных цитокинов, которые индуцируют экспрессию целого ряда молекул, вызывающих активацию апоптоза фолликулярных клеток щитовидной железы. Также отмечено, что при ХАИТ в ткани щитовидной железы увеличивается экспрессия Th1-цитокинов — IFN- γ и ИЛ-2, что также коррелирует с локальными воспалительными реакциями. В свою очередь, Th2 играют большую роль в дифференцировке и пролиферации В-клеток. При избыточности действия Th2-цитокинов возможно образование из В-клеток плазматических клеток, которые вырабатывают антитела к антигенам щитовидной железы [5].

Важно отметить, что лимфоциты, несущие рецепторы, способные распознавать аутоантигены, образуются постоянно, и в норме эти клетки должны быть элиминированы или инактивированы, как только они распознают антигены, чтобы предупредить их патогенное действие. Однако некоторые антигены скрыты от иммунной системы, т.к. ткани органов, в которых они локализируются, не сообщаются с кровью или лимфой и являются априори «забарьерными». Таким образом, эти аутоантигены не индуцируют толерантность, но и не вызывают иммунного ответа и по существу «игнорируются» иммунной системой. К таким органам частично относится щитовидная железа, и в норме невозможно или крайне сложно индуцировать иммунный ответ, вводя в такие иммунологически привилегированные органы антиген. Однако если антигены высвобождаются *по каким-то причинам* из самих этих тканей, например вследствие травмы, или инфекции, или за счет генетически обусловленной «поломки» в функционале Т- и В-регуляторных клеток, то возможен иммунный ответ, приводящий к длительному воспалению тканей и их повреждению. Именно это и лежит в основе развития ХАИТ.

В свою очередь, В-лимфоциты секретируют антитела, в том числе аутоантитела. Продукция антител способствует поддержанию оптимального уровня CD4(+) Т-клеточной активации, так как В-клетки выступают в качестве антиген-представляющих клеток (АПК) и оказывают другие иммуномодулирующие функции в иммунном ответе. Однако определенные В-клетки могут также подавлять иммунный ответ посредством производства регуляторных цитокинов и непосредственно взаимодействуя с Т-клетками через клеточные контакты. Такой тип В-клеток называется регуляторными В-клетками (Breg), которые являются иммуносупрессивными и поддерживают иммунологическую толерантность. Снижение количества Breg или их несостоятельность ведет к срыву иммунологической толерантности, что также характерно для ХАИТ [5].

Почему же все-таки инициируется аутоиммунная агрессия? Ведь аутоиммунитет можно рассматривать в качестве физиологической реакции нормальной иммунной системы на аутоантиген, выработанный в результате воспалительного ответа на вирусную инфекцию, или на какой-то другой антиген, экспрессируемый в ткани-мишени, либо на повреждение тиреоцитов иной природы. Вирусный или микробный антиген, обладающий сходством с аутоантигеном (молекулярная мимикрия), способен запускать выработку аутоантител, которые вступают в перекрестную реакцию с аутоантигеном, после чего иммунный ответ вступает в реакцию с соответствующими структурами аутологических клеток. Многими исследователями высказываются предположения, что ХАИТ «вероятно, провоцируется каким-то внешним фактором», например инфекцией, и этот фактор запускает экспрессию тиреоцитами HLA-DR, которая и приводит к развитию заболевания [6]. Однако все очевиднее становится тот факт, что ХАИТ представляет собой расстройство иммунорегуляции, обусловленное частичным нарушением антигенспецифической иммуносупрессии в сочетании с неспецифическими факторами окружающей среды, которые опосредованно оказывают воздействие на иммунную систему. Старт аутоиммунной атаки

у генетически предрасположенного человека зависит от факторов окружающей среды, доступности антигенов посредством АПК и их характера, антигенпроцессирующих и антигенпрезентирующих генов, выработки различных цитокинов и их воздействия на клетки-мишени и иммунную систему, а также от роли различных иммунореактивных молекул, вырабатываемых иммунными клетками и клетками-мишенями после начала собственно иммунной атаки [7].

В качестве вероятных механизмов, лежащих в основе развития ХАИТ, рассматриваются:

- нарушение центральной регуляции толерантности к тиреоглобулину (ТГ), которая предшествует нарушению толерантности к тиреопероксидазе (ТПО) (указывает на большую иммуногенность ТГ перед ТПО);
- дефицит и/или дисфункция регуляторных Т-клеток (Treg), не участвующих в развитии ауто толерантности к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ);
- нарушение ауто толерантности к рецептору ТТГ при участии молекул главного комплекса гистосовместимости, обеспечивающих его полиморфизм;
- факторы окружающей среды и химическая модификация тиреоидных аутоантигенов;
- молекулярная мимикрия и фетальный микрохимеризм и др. [8].

Изолированное или содружественное влияние данных факторов ведет к повреждению тиреоцитов и запуску аутоиммунной агрессии [9].

Наиболее значимые аутоантигены щитовидной железы, вовлеченные в процесс развития ХАИТ, представлены ниже:

- ТПО;
- рецептор ТТГ;
- ТГ;
- второй коллоидный фактор;
- гормоны щитовидной железы (Т3, Т4) и их предшественники — моно- и дийодтиронины;
- Na⁺-I-симпортер;
- 70 кДа белок;
- ATRA I (autoimmune thyroid related antigen) — тиреоидный антиген, ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями;
- тубулин;
- ДНК;
- мегалин — рецептор липопротеинов низкой плотности.

Следует отметить, что пероксидаза щитовидной железы является ведущим патогенетически значимым аутоантигеном. При ХАИТ в сыворотке крови больных выявляются в 90–100% случаев аутоантитела к ТПО. Наличие аутоантител к ТПО — показатель агрессии иммунной системы по отношению к собственному организму. В отличие от других, аутоантитела к ТПО являются комплементфиксирующими и непосредственно участвуют в комплементзависимой цитотоксичности, вызывающей усиление органоспецифической аутоагрессии. Высокая частота встречаемости аутоантител к ТПО наблюдается нередко при нетиреоидных заболеваниях: сахарном диабете (25%), пернициозной анемии (52%) и первичном билиарном циррозе (29%) [10].

Это указывает на полиорганный характер аутоиммунных заболеваний и демонстрирует значимость аутоантител к ТПО при различных аутоиммунных за-

болеваниях, а сам патогенез ХАИТ может стать некой «иллюстрацией-клише» для понимания подобных процессов в других органах при синдроме мультиорганных аутоиммунных поражений. Как уже было отмечено выше, провоцирующие факторы окружающей среды (стресс, инфекция, травма, лекарственные препараты, курение, старение) могут подавлять функционирование неспецифических Ts, усугубляя этим антигенспецифическую дисфункцию Ts, а формирующийся очаг аутоиммунного повреждения ткани ЩЖ (или любого другого органа) с течением времени рекрутирует в пораженную ткань все большую популяцию клонов неспецифических Т-лимфоцитов [11].

ХАИТ является «вершиной айсберга» мультиорганного аутоиммунного синдрома (МАС) в том случае, когда имеет место генерализованная аномалия в функционировании Т-клеток, приводящая к множественным клиническим расстройствам иммунорегуляции. Если же есть нарушение лишь в функционале антигенспецифических супрессорных Т-лимфоцитов, ХАИТ (как и любое другое аутоиммунное заболевание) будет монопатологией. Тем не менее важно, что и неспецифические, и антигенспецифические супрессорные Т-лимфоциты могут обнаруживать совместное (аддитивное) действие, биологическая и клиническая суть этого явления — предмет дальнейших исследований, которые, вероятно прольют свет на патогенез МАС. Уже доказано наличие органоспецифического нарушения в функционировании супрессорных Т-лимфоцитов при ХАИТ, независимо от нарушения функции ЩЖ [12, 13].

Подобные процессы могут иметь место и при прочих аутоиммунных заболеваниях в их латентной фазе течения. Показано, что нарушения в антигенспецифических супрессорных Т-лимфоцитах (носящие частичный или относительный характер) вполне могут быть обусловлены дефектом презентации специфического антигена (возможно, по причине отклонений в антигенпрезентирующем гене, следствием которых является снижение активации специфических супрессорных клеток).

Имеются данные о сенсibilизации Т-лимфоцитов при ХАИТ к интактным клеткам щитовидной железы либо к ТГ, ТПО или рТТГ [14]. Актуальные исследования фокусируются на определении того, какой именно эпитоп данных антигенных молекул является специальным сайтом связывания и активным сайтом для тиреоспецифических Т-клеток, а также для тиреоидных аутоантител.

Система HLA играет ключевую роль в процессировании и презентации антигенов. Презентация антигена генами HLA классов I и II является принципиально важным фактором развития аутоиммунных заболеваний, в т.ч. ХАИТ. При этом запускаются сложное взаимодействие между антигеном, присутствующим на клетках-мишенях и вырабатываемым этими клетками, АПК, хелперно-индукторными Т-лимфоцитами CD4, эффекторными Т-лимфоцитами и супрессорными (регуляторными)/цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8, и выработка активированными таким образом Т-лимфоцитами интерферона-гамма (ИФН-γ), а также определенных цитокиновых профилей (т.е. клеток Th1 и Th2) и связующих молекул (например, молекул межклеточной адгезии (ММА-1), белков теплового шока и т.д.). Все они также играют важную роль в координации иммунного ответа. Например, экспрессия

ММА-1 и белка клеточной адгезии 1-го типа тиреоидными клетками, которая в норме не осуществляется, но при ХАИТ носит очевидный характер и усиливает активацию лимфоцитов. Тиреоцитный белок теплового шока-72 также экспрессируется только клетками, пораженными аутоиммунной атакой, но не в норме. Подобная экспрессия может оказывать некоторый иммуномодулирующий эффект в форме усиления связывания иммуноглобулина. Тиреоидные клетки могут вследствие цитокиновой стимуляции или комплементной атаки продуцировать и некоторые другие иммуноактивные молекулы (например, простагландин E2, ИЛ-6 и ИЛ-8), что дополнительно усиливает тиреоцитно-иммуоцитную сигнализацию [15, 16].

Любопытно, что сами тиреоциты экспрессируют HLA-DR. Бесспорно, что экспрессия HLA-DR тиреоцитами является результатом «кооперации» местных АПК и инфильтрирующих сенсibilизированных и активированных Т-лимфоцитов CD4 в выработку ИФН- γ , который, в свою очередь, стимулирует клетки щитовидной железы. Данные факты согласуются с тем, что клетки щитовидной железы изначально находятся в норме и экспрессируют такие молекулы, как HLA-DR, ММА-1 лишь вследствие иммунного расстройства, хотя и могут производить эффект усиления иммунного ответа [2, 17].

Антигены гистосовместимости ответственны не только за предрасположенность к развитию заболеваний, но и за сроки возникновения, характер течения и исход патологического процесса. Иммуногенетические факторы имеют важное значение в развитии ХАИТ. Его ассоциации отмечены с HLA-B8, -DR3, -DR4.

И все-таки, является ли наличие значимой внутренней аномалии в тиреоците или в аутоантигенах щитовидной железы обязательным условием для стимулирования развития ХАИТ? Казалось бы, да, поскольку аутоиммунитет — это реакция иммунной системы на аутоантиген, выработанный в результате повреждения ткани-мишени или на какой-то другой антиген, экспрессируемый в ней. Однако у здоровых людей лимфоциты обладают необходимыми генами и способностью вырабатывать антитиреоидные антитела в ответ на усиленный выброс антигена щитовидной железы из воспаленных и поврежденных тиреоцитов, но сам по себе подобный избыточный выброс антигена в иммунную систему к АИЗЩЖ не приведет. Реакция иммунной системы в этом случае должна быть и будет в норме преходящей (что и происходит при вирусном поражении ткани щитовидной железы при подостром тиреоидите или коронавирусной инфекции, когда наблюдается преходящий адекватный иммунный ответ на высвобождение антигена, но развития ХАИТ не происходит у подавляющего количества пациентов [7]. Только у очень ограниченного круга лиц (вероятно, имеющих генетическую предрасположенность к развитию аутоиммунных патологий) вирусный или микробный антиген, обладающий сходством с аутоантигеном (молекулярная мимикрия), способен запускать выработку аутоантител, которые вступают в перекрестную реакцию с аутоантигеном, после чего иммунный ответ вступает в реакцию с соответствующими структурами любых аутологичных клеток, в т.ч. тиреоцитов. Факты наличия врожденных генетически обусловленных аномалий в тиреоците у людей не подтверждены, многие исследователи склонны полагать, что клетки пораженной аутоиммунным про-

цессом щитовидной железы человека в сущности, нормальны и не имеют признаков исходных генетических нарушений. Следовательно, возникновение АЗЩЖ зависит в первую очередь от наличия исходных (генетических) нарушений в иммунной системе. Это положение подтверждается частым наличием сочетанных аутоиммунных патологий у одного и того же человека. Причем сочетание именно ХАИТ с другими аутоиммунными патологиями позволяет рассматривать именно это заболевание щитовидной железы в качестве «сигнального», а его выявление должно насторожить клинициста в отношении большой вероятности наличия или возникновения все новых и новых аутоиммунных заболеваний у одного и того же пациента [18].

Известно, что поражение двух и более эндокринных желез дает основание для диагноза «аутоиммунный полигландулярный синдром» (АПС). Однако, помимо поражения органов эндокринной системы, в состав АПС может входить и аутоиммунное поражение неэндокринных органов. В этой связи в последние годы предлагается новая классификация АПС, в которой все чаще выделяется вариант, именуемый мультиорганным аутоиммунным синдромом (АПС/МАС-3) [19].

В целом АПС представлены большим спектром аутоиммунных заболеваний и подразделяются на два основных типа: АПС 1 типа — орфанное моногенное заболевание с манифестацией в детском возрасте, связанное с дефектом аутоиммунного гена-регулятора (*AIRE*), расположенного в длинном плече 21-й хромосомы (развивается в детском возрасте, характеризуется первичной хронической надпочечниковой недостаточностью (1-ХНН), гипопаратиреозом, кандидозом кожи и слизистых оболочек); АПС взрослых, ассоциированный с HLA-системой и CTLA-4 (подразделяется на 2 и 3 типа). АПС 2 типа характеризуется обязательным наличием надпочечниковой недостаточности и АЗЩЖ, а также сахарного диабета 1 типа. АПС 3 типа включает обязательное АЗЩЖ, комплекс прочих аутоиммунных заболеваний эндокринных желез (исключая надпочечниковую недостаточность) и неэндокринных органов. Ранее выделяли также АПС 4 типа (1-ХНН в сочетании с одной или несколькими второстепенными (как правило, неэндокринными) аутоиммунными патологиями, исключая основные составляющие АПС 1 и 2 типов). В настоящее время АПС 4 типа вошел в состав АПС 3, который предложено переименовать в АПС/МАС-3 (аутоиммунный полигландулярный синдром/множественный аутоиммунный синдром-3). При присоединении новых компонентов синдрома один тип АПС взрослых может быть переклассифицирован в другой [20, 21].

В итоге, в зависимости от комбинаций аутоиммунных поражений, выделяют четыре подтипа АПС/МАС-3, а именно:

- подтип А — характеризуется АЗЩЖ в сочетании с любым другим аутоиммунным эндокринным заболеванием, за исключением 1-ХНН и гипопаратиреоза;
- подтип В включает АЗЩЖ и аутоиммунные заболевания ЖКТ (тиро-гастральный синдром);
- подтип С представляет собой сочетание аутоиммунного поражения кожи, нервной системы или крови с АЗЩЖ;

- подтип D — это сочетание АЗЩЖ и любого аутоиммунного ревматического заболевания. В рамках данного подтипа выделяется его неполная форма (наличие АЗЩЖ и антител, характерных для ревматических заболеваний, либо наоборот, — наличие носительства анти tireоидных антител и манифестного аутоиммунного ревматического заболевания).

Если распространенность АПС 1 и 2 типов в популяции известна и составляет около 1,4–4,5 на 100 000 населения, то данные о распространенности АПС/МАС-3 отсутствуют. Однако, по мнению разных авторов и с учетом латентных форм заболевания, распространенность АПС/МАС-3 может достигать до 150 на 100 000 населения. Как правило, манифестация заболевания происходит в возрасте 20–60 лет и наиболее часто приходится на 3–4-ю декаду жизни [20, 22].

Принципиальным моментом в диагностике АПС 2 и АПС/МАС-3 является раннее выявление их компонентов на его латентной стадии, которая может быть представлена субклиническим и потенциальным вариантами (в первом случае имеет место наличие одного аутоиммунного заболевания в сочетании с одним и более серологическими маркерами других основных составляющих синдрома плюс субклиническое нарушение функции второго органа-мишени; во втором случае диагностируется наличие одного эндокринного аутоиммунного заболевания в сочетании с антителами к другим органам, но без нарушения их функции).

Итак, сегодня очевидно, что АПС — это не только патология, характеризующаяся преимущественным поражением эндокринных желез. Для синдрома характерны мультиорганные аутоиммунные заболевания, как эндокринные, так и неэндокринные (желудочно-кишечные, кожные, неврологические или ревматологические, пульмонологические и другие), при этом ХАИТ — самая частая находка при всех вариантах АПС 2 и 3 типов. Этот факт неоднократно подтвержден многочисленными исследованиями. Так, при скрининговых обследованиях практически здорового населения у 10–13% женщин и 2–3% мужчин обнаруживаются аутоантитела к щитовидной железе. Более того, сывороточные концентрации антител к ТПО и ТГ коррелируют и с наличием очагового тиреоидита, обнаруженного в образцах ткани щитовидной железы, полученных при аутопсии у лиц, которые ранее не имели нарушения ее функции [21, 23].

Примерно 1/3 женщин и 1/4 мужчин с клиническими, субклиническими или потенциальными аутоиммунными заболеваниями предрасположены к развитию других аутоиммунных патологий, а АПС/МАС-3 является наиболее частым АПС во всем мире [24]. Важно отметить, что генетическая предрасположенность к АПС/МАС-3 может наблюдаться более чем у одного члена семьи, различные аллели HLA класса II коррелируют с АПС/МАС-3 в зависимости от ассоциированных с ним аутоиммунных заболеваний. Другими вовлеченными генами являются те, которые кодируют лимфоидную тирозин-фосфатазу и цитотоксический антиген-4, ассоциированный с Т-лимфоцитами [25].

Как было упомянуто ранее, наличие ХАИТ или носительство антител к аутоантигенам щитовидной железы может являться сигнальным состоянием, позволяющим заподозрить у пациента АПС/МАС-3, и поводом для проведения детального обследования и (или) системного ди-

намического наблюдения. Не исключено, что наблюдение в динамике за лицами — носителями анти tireоидных антител (в т.ч. даже антител к тиреоглобулину) является оправданным. Нужно отметить, что хотя антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и обладают меньшей чувствительностью и специфичностью для постановки диагноза любого АЗЩЖ, чем антитела к ТПО, именно они отражают начальный иммунный ответ и, следовательно, могут являться единственными антителами, присутствующими на самых начальных стадиях аутоиммунного процесса в щитовидной железе [26]. В свою очередь, старт аутоиммунного процесса в ткани ЩЖ может быть наиболее ранним маркером латентного АПС/МАС-3. При этом, несмотря на то, что аутоантитела ко многим органоспецифическим антигенам чаще выявляются у пациентов с АЗЩЖ, чем у здоровых людей, это не является отражением антигенной *перекрестной* реактивности, а скорее, может свидетельствовать о наследовании одного и более генов предрасположенности к патологиям — компонентам АПС/МАС-3, расположенным в непосредственной близости друг к другу на 6-й хромосоме. Совместное возникновение компонентов АПС/МАС-3 может быть объяснено и изменениями целого ряда сигнальных путей клеточно-щелочного баланса, что, в свою очередь, влияет на митохондриальный биогенез. Показано, например, что новые гены кислотно-основного механизма могут быть задействованы в патогенезе моногенных/полигенных аутоиммунных патологий и даже у пациентов без заболеваний желудочно-кишечного тракта. Определена совокупность носителей растворенных веществ, совместно экспрессируемых в тканях различных органов, пораженных аутоиммунными процессами, иллюстрирующая уникальное генетическое происхождение сочетанных эндокринных и неэндокринных патологий при АПС/МАС-3. Таким образом, формируется принципиально новый ландшафт причин развития аутоиммунных заболеваний [27].

Пациентам с ХАИТ рекомендуется проводить периодическое тестирование на другие аутоантитела в зависимости от их клинического статуса и/или семейного анамнеза [28].

В этом отношении весьма перспективным является метод мультиплексного анализа различных антител при подозрении как на АПС 1, так и на АПС взрослых, включая АПС/МАС-3. Такой метод обнаружения специфичных для АПС 1 аутоантител к интерферону омега, интерферону альфа-2-а, ИЛ-22 и органо-специфичных аутоантител, характерных для АПС взрослых (к 21-гидроксилазе, глутаматдекарбоксилазе, цитоплазматическому антигену островковых клеток, тирозинфосфатазе, ТГ, ТПО), был разработан и запатентован специалистами ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в партнерстве с НИИ молекулярной биологии РАН им. Энгельгардта [29, 30]. В настоящее время панели органоспецифических антител для этого метода существенно расширены с учетом возможных неэндокринных компонентов АПС/МАС-3. После соответствующей регистрации использования разработанной диагностической методики для медицинских целей и ее валидации она станет доступна в клинической практике, значительно сократив и удешевив обследование, в том числе и пациентов с подозрением на АПС/МАС-3. Особой когортой для применения созданного метода являются так называемые «ядерные

семьи», члены которых имеют сочетанные аутоиммунные поражения эндокринных желез и неэндокринных органов, в связи с чем требуется постоянный контроль наличия/отсутствия маркеров, характеризующих развитие новых компонентов АПС/МАС-3. Осведомленность и раннее распознавание множественных ассоциаций аутоиммунных заболеваний, несомненно, должны быть в фокусе внимания клиницистов.

Принципиально важное значение имеют дальнейшие исследования, направленные на изучение гетерогенности АПС/МАС-3 и генетических механизмов, ответственных за развитие его подтипов. В свою очередь, результаты таких исследований, выполненных на больших выборках пациентов, позволят не только персонализировать лечение, но и существенно улучшить раннюю диагностику синдрома, в т.ч. на самых ранних стадиях, и сформировать современные алгоритмы динамического наблюдения.

Таким образом, актуальность изучения фундаментальных закономерностей развития и прогрессирования аутоиммунных мультиорганных патологий обусловлена острой потребностью в создании многокомпонентной системы прогнозирования данных расстройств в ядерных семьях и популяции в целом, их предотвращения раннего выявления, и эффективной коррекции. Все это требует использования комплексного междисциплинарного подхода, включающего

применение достижений иммунологии, молекулярной генетики, клеточной биологии и целого ряда других фундаментальных и клинических дисциплин. Принимая во внимание современную концепцию «сигнального заболевания» в составе мультиорганных аутоиммунного синдрома, в реальной клинической практике следует рассматривать наличие АИЗЩЖ, в первую очередь ХАИТ, в качестве вероятного повода для расширенного диагностического поиска прочих патологических состояний – компонентов синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках проекта, реализуемого по гранту РНФ «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта», No 22-15-00135, <https://rscf.ru/project/22-15-00135/>

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие автора. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Свиридонова М.А., Панфилова Е.А., Трошина Е.А. Хронический аутоиммунный тиреоидит. / Под ред. Трошиной Е.А. Сборник методических рекомендаций (в помощь практическому врачу). Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии МЗ РФ — М.: ООО Издательство «Трида»; 2017. С. 21-40. [Sviridonova MA, Panfilova EA, Troshina EA. *Hronicheskij autoimmunnyj tireoidit*. In: Ed. by Troshina EA. *Sbornik metodicheskikh rekomendacij (v pomoshh' prakticheskomu vrachu)*. Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr jendokrinologii MZ RF. Moscow: ООО Izdatel'stvo «Triada»; 2017. P. 21-40. (In Russ.).]
2. McLachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev*. 2014;35(1):59-105. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1055>
3. Vendrame F, Segni M, Grassetti D, et al. Impaired caspase-3 expression by peripheral T cells in chronic autoimmune thyroiditis and in autoimmune polyendocrine syndrome-2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):5064-5068. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1358>
4. Zhang QY, Ye XP, Zhou Z, et al. Lymphocyte infiltration and thyrocyte destruction are driven by stromal and immune cell components in Hashimoto's thyroiditis. *Nat Commun*. 2022;13(1):775. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28120-2>
5. Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А., Юкина М.Ю. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых / Под ред. Дедова И.И., Трошиной Е.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 264 с. [Troshina EA, Nikonova TV, Svitich OA, Yukina MYu. *Autoimmunnyj poliglandulyarnyy sindrom vzroslykh*. Ed. by Dedov II, Troshina EA. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 264 p. (In Russ.).]
6. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology*. 2009;6(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-5>
7. Volpé R. A perspective on human autoimmune thyroid disease: is there an abnormality of the target cell which predisposes to the disorder? *Autoimmunity*. 1992;13(1):3-9. doi: <https://doi.org/10.3109/08916939209014629>
8. Здор В.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И. Новые участники нарушения толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (обзор литературы) // *Медицинская иммунология*. — 2016. — Т. 18. — №3. — С. 209-220. [Zdor VV, Markelova EV, Geltser BI. New players in altered tolerance to thyroid gland antigens: an immunopathogenesis concept of autoimmune thyroid disease (review). *Medical Immunology*. 2016;18(3):209-220. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-3-209-220>
9. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3611-3618.
10. Лабораторная диагностика / Под ред. Кондрашевой Е.А., Островского А.Ю. — М.: Медиздат; 2018. 720 с. [Laboratornaya diagnostika. Ed. by Kondrasheva EA, Ostrovsky AYU. Moscow: Medizdat; 2018. 720 p. (In Russ.).]
11. Navarrete C, Bottazzo GF. In search of TCR restriction in autoreactive T cell in human autoimmunity: why is it so elusive? *Clin Exp Immunol*. 1993;91(2):189-192. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1993.tb05880.x>
12. Volpé R. Suppressor T lymphocyte dysfunction is important in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a perspective. *Thyroid*. 1993;3(4):345-352. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1993.3.345>
13. Volpé R. Immunoregulation in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 1994;4(3):373-377. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1994.4.373>
14. Rose NR, Witebsky E. Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J Immunol*. 1956;76(6):417-427
15. Weetman AP, Cohen S, Makgoba MW, Borysiewicz LK. Expression of an intercellular adhesion molecule, ICAM-1, by human thyroid cells. *J Endocrinol*. 1989;122(1):185-191. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1220185>
16. Rose N, MacKay IR. *The Autoimmune diseases Sixth Edition*. St. Louis MO: Academic Press; 2020.
17. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun*. 2008;30(1-2):58-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.11.010>
18. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):91-98. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0740-9>
19. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol*. 2004;137(2):225-233. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x>

20. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигланулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // *Проблемы Эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №3. — С. 43-52. [Larina AA, Troshina EA, Ivanova ON. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(3):43-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460343-52>
21. Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, et al. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(4):643-665. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01994-1>
22. Трошина Е.А., Ларина А.А., Терехова М.А. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция) // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — №4. — С. 91-96. [Troshina EA, Larina AA, Terekhova MA. Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics (lecture). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):91-96 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190361>
23. Prentice LM, Phillips DI, Sarsero D, et al. Geographical distribution of subclinical autoimmune thyroid disease in Britain: a study using highly sensitive direct assays for autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990;123(5):493-498. doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.1230493>
24. Betterle C, Sabbadin C, Scaroni C, Presotto F. Autoimmune Polyendocrine Syndromes (APS) or Multiple Autoimmune Syndromes (MAS). *Journal of the Endocrine Society*. 2019;5(5):1-50. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-73082-0_1-1
25. Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Research*. 2017;6(1):1776. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.11535.1>
26. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-1565. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
27. Calvete O, Reyes J, Valdés-Socin H, et al. Alterations in SLC4A2, SLC26A7 and SLC26A9 drive acid-base imbalance in gastric neuroendocrine tumors and uncover a novel mechanism for a co-occurring polyautoimmune scenario. *Cells*. 2021;10(12):3500. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10123500>
28. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1125-1128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.009>
29. Savvateeva EN, Yukina MY, Nuralieva NF, et al. Multiplex autoantibody detection in patients with autoimmune polyglandular syndromes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5502. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115502>
30. Yukina M, Erofeeva T, Nuralieva N, et al. Novel gene mutations regulating immune responses in autoimmune polyglandular syndrome with an atypical course. *J Endocr Soc*. 2021;5(8):1552-1565. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab077>

Рукопись получена: 30.08.2023. Одобрена к публикации: 31.08.2023. Опубликовано online: 31.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; SPIN-код: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А. Хронический аутоиммунный тиреоидит — «сигнальное заболевание» в составе мульти-органного аутоиммунного синдрома // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13361>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA. Chronic autoimmune thyroiditis is a «signal disease» in the multiorgan autoimmune syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13361>

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ. ОПЫТ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ



© Н.В. Пачуашвили^{1*}, А.А. Рослякова², Э.Э. Порубаева², Д.Г. Бельцевич², А.Н. Гадзыра², Н.А. Дрогалов², А.А. Лазарева², Л.С. Урусова²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Дифференциальная диагностика между доброкачественными, первичными и вторичными злокачественными опухолями является критической проблемой в клиническом лечении опухолей надпочечников, особенно у пациентов с изолированными поражениями надпочечников. В большинстве случаев правильный диагноз удается установить микроскопически при стандартной окраске гематоксилином и эозином. Однако бывают случаи, когда почти невозможно отличить метастаз от первичного рака надпочечников, поэтому для постановки диагноза требуется проведение иммуногистохимического исследования.

В данной статье приводятся пять уникальных наблюдений вторичных опухолей надпочечников, которые были диагностированы нами в текущем операционном материале: метастаз светлоклеточного почечно-клеточного рака, фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы, метастаз ороговевающей плоскоклеточной карциномы шейки матки, лимфоэпителиомоподобной карциномы мочевого пузыря, а также злокачественной мезотелиомы. Учитывая крайнюю редкость представленных наблюдений, приводим анализ данных литературы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастазы; надпочечники; иммуногистохимическое исследование.

METASTATIC LESIONS OF THE ADRENAL GLANDS. THE EXPERIENCE OF ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTER

© Nano V. Pachuashvili^{1*}, Anna A. Roslyakova², Erika E. Porubayeva², Dmitry G. Beltsevich², Alexander N. Gadzyra², Nikolay A. Drogolov², Anna A. Lazareva², Liliya S. Urusova²

¹Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Differentiation between benign, primary and secondary malignant tumors is a critical problem in the clinical treatment of adrenal tumors, especially in patients with isolated adrenal lesions. In most cases, the correct diagnosis can be established microscopically with standard staining with hematoxylin and eosin. However, there are cases when it is almost impossible to distinguish metastasis from primary adrenal cancer, so an accurate diagnosis requires an immunohistochemical examination. This article presents five unique observations of secondary adrenal tumors that were diagnosed by us in the current surgical material: metastasis of clear cell renal cell carcinoma, follicular variant of papillary thyroid cancer, metastasis of keratinizing squamous cell carcinoma of the cervix, lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder, as well as malignant mesothelioma. Taking into account the extreme rarity of the presented observations, we present an analysis of the literature data.

KEYWORDS: metastases; adrenal glands; immunohistochemical examination.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Опухоли надпочечников размером 1 см и более в диаметре обнаруживают приблизительно у 1% населения. Большинство инциденталом надпочечников являются доброкачественными функционально неактивными аденомами, однако могут обнаруживаться и злокачественные новообразования [1].

Значительный рост заболеваемости и трудности дифференциальной диагностики опухолей надпочечников обуславливают повышенный интерес к данной патологии. Надпочечники являются распространенным местом метастазирования некоторых злокачественных новообразований из-за богатого синусоидального кро-

воснабжения [2]. Согласно данным серий аутопсий установлено, что вторичное поражение надпочечника при наличии онкологического анамнеза обнаруживается в 32–73% случаев [3].

Из-за значительных различий в лечебной тактике принципиально важными являются диагностика и дифференцирование метастатического процесса от первичных опухолей надпочечников.

Цель данного исследования — в клинко-морфологическом анализе уникальных случаев обнаружения метастатического поражения надпочечников, которые были диагностированы в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии Минздрава России за 7-летний период наблюдения с 2015 по 2022 гг.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациентка И., 63 года. В анамнезе левосторонняя нефрэктомия по поводу светлоклеточного рака почки, pT3aN0Mx, выполненная осенью 2020 г. Тогда же впервые было выявлено образование в проекции правого надпочечника размерами 42×26×41 мм, с высокой нативной плотностью.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в марте 2022 г. выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухоли правого надпочечника до 62×69×49 мм, с высокой нативной плотностью +30...+40 HU, плотностью по фазам сканирования 100–105–60 HU, коэффициент относительного вымывания — 42,8%, абсолютного — 69%. По результатам лабораторного обследования данных в пользу гормональной активности не получено: 1) в суточной моче, собранной с консервантом, метанефрин — 218,4 мкг/сут (25–312), норметанефрин — 443,4 мкг/сут (35–445); 2) альдостерон — 102,51 пмоль/л (70,9–980), ренин — 10,12 МЕ/л (2,8–39,9), калий — 4,77 ммоль/л; 3) АКТГ базальный — 1,11 пмоль/л (1,6–13,9), кортизол в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона — 12,0 нмоль/л (менее 50). По данным позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) всего тела с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) отмечается фоновая метаболическая активность образования правого надпочечника, вторичного поражения других органов и систем не выявлено. Заключение: Образование правого надпочечника (злокачественного КТ-фенотипа; адренокортикальный рак? метастаз? феохромоцитома?).

Учитывая высокий злокачественный потенциал образования в проекции правого надпочечника, выполнено хирургическое лечение в объеме правосторонней адреналэктомии с опухолью. При ревизии правый надпочечник представлен опухолевидным образованием размером до 6 см в диаметре сероватого цвета, обильно васкуляризованным.

По результатам патолого-анатомического исследования надпочечник с опухолью и жировой клетчаткой

размерами 90×45×50 мм. На разрезе к надпочечнику прилежит опухоль дряблой консистенции пестрого вида с желтовато-сероватыми, белесыми и бурыми участками. В центре полупрозрачный желтоватый участок, по периферии имеется кистозная полость, опухоль размерами 5,5 см в наибольшем измерении, с четкими ровными контурами, окружена тонкой капсулой (рис. 1а). Гистологическое исследование: в надпочечнике неравномерной толщины с относительно сохранными слоями коркового вещества и мозговым веществом наблюдается рост опухоли из крупных полиморфных светлых клеток альвеолярного строения с очагами кистозной дегенерации, свежих и старых кровоизлияний (рис. 1б). Результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования: клетки опухоли не экспрессируют SF-1, Melan A, Inhibin A и Chromogranin A. Отмечается выраженная положительная реакция на PAX2, цитокератины (CK 8/18), RCC, CD10 и виментин. С учетом клинико-анамнестических данных опухолевый рост можно интерпретировать как метастаз светлоклеточного почечно-клеточного рака (ПКР) в надпочечник.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Пациентка П., 66 лет. Из анамнеза известно, что более 20 лет назад была оперирована по поводу высокодифференцированного папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) в объеме тиреоидэктомии.

В 2015 г. при проведении МСКТ органов грудной клетки по поводу пневмонии выявлено очаговое поражение нижней доли левого легкого, произведена атипичная резекция нижней доли левого легкого в связи с подозрением на метастатическое поражение. По результатам патологоанатомического исследования операционного материала верифицирован метастаз высокодифференцированного рака щитовидной железы в ткани легкого.

Получила 4 курса радиойодтерапии (последний в августе 2019 г., 6 Гбк). На посттерапевтической скintiграфии с технецием-99м-пертехнетатом с ОФЭКТ-КТ — верхнемедиастинальный лимфоузел максимальным размером до 1 см, требующий дифференцировки. Других признаков структурной прогрессии не выявлено.

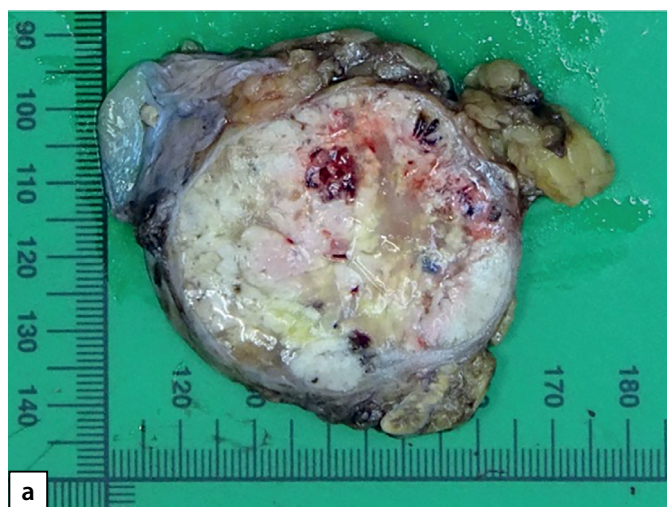


Рисунок 1а. Макропрепарат надпочечника с метастазом светлоклеточного почечно-клеточного рака диаметром 5,5 см.

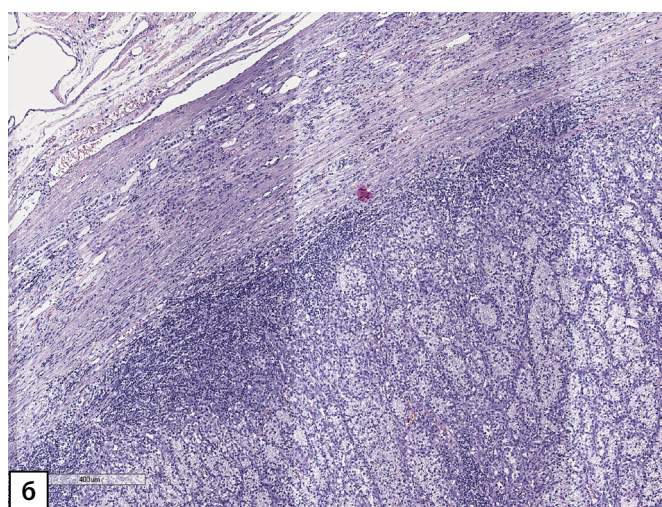


Рисунок 1б. Метастаз светлоклеточного почечно-клеточного рака в надпочечник. Опухоль представлена крупными полиморфными светлыми клетками альвеолярного строения с очагами кистозной дегенерации. Ув. ×100. Окраска гематоксилином и эозином.

По данным ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в режиме «все тело» в 2020 г. впервые определяется появление гиперваскулярного образования с гиперфиксацией радиофармпрепарата примерными размерами 31×21 мм, уровень максимального стандартизированного накопления радиофармпрепарата (SUVmax) — 5,73, в проекции правого надпочечника. Данных в пользу других гиперметаболических образований не получено. С учетом высоких цифр тиреоглобулина крови — 405,9 пг/мл и отсутствия других очагов, подозрительных в отношении вторичного поражения, заподозрен солитарный метастаз ПРЩЖ в правый надпочечник. По результатам обследования данных в пользу гормональной активности не получено: 1) в суточной моче, собранной с консервантом, метанефрин — 130,8 мкг/сут (25–312), норметанефрин — 342 мкг/сут (35–445); 2) альдостерон — 112,51 пмоль/л (70,9–980), ренин — 12,3 МЕ/л (2,8–39,9), калий — 4,77 ммоль/л; 3) АКТГ базальный — 7,4 пмоль/л (1,6–13,9), кортизол в ходе ночного подавления теста с 1 мг дексаметазона — 42,0 нмоль/л (менее 50).

Пациентке был выставлен основной диагноз: гормонально-неактивное образование правого надпочечника с высоким злокачественным потенциалом. В связи с этим проведена лапароскопическая правосторонняя адре-

налектомия с опухолью. Интраоперационно выявлено, что надпочечник содержит опухоль темно-вишневого цвета диаметром 3,5 см.

По результатам патолого-анатомического исследования в постоперационном материале обнаружен метастаз фолликулярного варианта ПРЩЖ (рис. 2а, 2б). При ИГХ-исследовании клетки опухоли экспрессируют тиреоглобулин (рис. 2в) и TTF1 (рис. 2г), не экспрессируют напсин А. Индекс пролиферации Ki67 составляет около 7%. Послеоперационный уровень ТГ, определенный через 6 мес после оперативного вмешательства, составил 1,4 пг/мл.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

Пациентка Г., 65 лет, с установленным диагнозом рака шейки матки, pT2bNxM0. Получила комбинированную терапию: 2015 г. — сочетанное лучевое лечение на фоне химиотерапии Фтора-фур, 2019 г. — торакоскопическая резекция верхней и нижней долей правого легкого по поводу mts, 2020 г. — стереотаксическая дистанционная лучевая терапия рецидива заболевания в области корня правого легкого.

При очередном динамическом обследовании по данным ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ФДГ от 07.12.2021

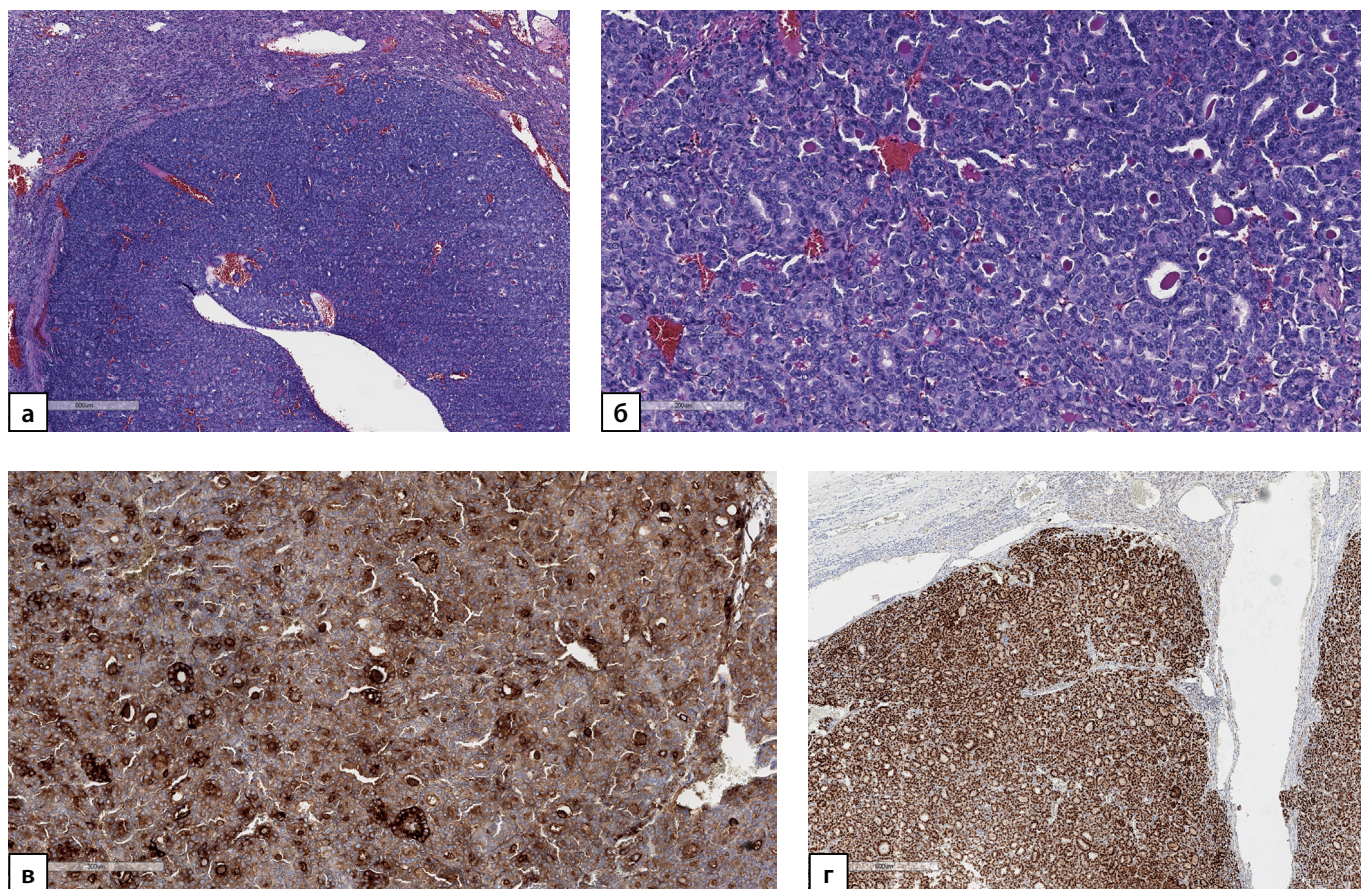


Рисунок 2а. Метастаз фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы в надпочечник. Ув. ×100. Окраска гематоксилином и эозином.

Рисунок 2б. Метастаз фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы в надпочечник. Опухоль представлена фолликулами разного размера, выстланными клетками с большими неправильными тесно расположенными ядрами. Ув. ×200. Окраска гематоксилином и эозином.

Рисунок 2в. Метастаз фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы в надпочечник. Экспрессия тиреоглобулина опухолевыми клетками. Ув. ×200. ИГХ-реакция с антителом к тиреоглобулину.

Рисунок 2г. Метастаз фолликулярного варианта папиллярного рака щитовидной железы в надпочечник. Позитивное окрашивание опухолевых клеток в реакции с антителом к TTF1. Ув. ×100. ИГХ-реакция с антителом к TTF1.

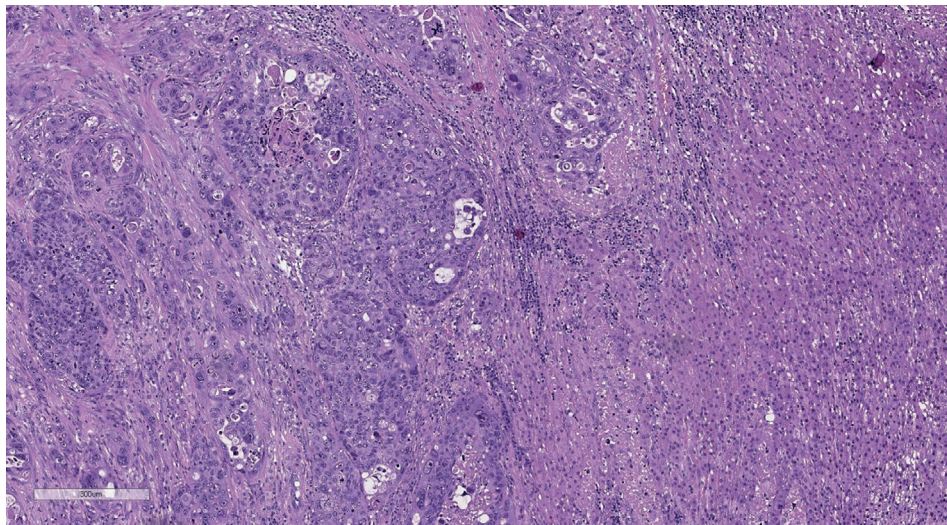


Рисунок 3. Метастаз ороговевающей плоскоклеточной карциномы шейки матки в надпочечник. Опухоль представлена ороговевающим плоским эпителием с большим количеством патологических митозов и обширными очагами некроза. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином.

выявлена картина объемного образования в проекции правого надпочечника размерами 38×22 мм, с высоким захватом радиофармпрепарата, иных очагов гиперметаболизма не выявлено. По результатам МСКТ от 10.01.2022 в проекции правого надпочечника определяется объемное образование размерами 45×24 мм, высокой нативной плотности +20...+45 HU. Отмечается неравномерное накопление контрастного препарата, преимущественно в периферических отделах. На протяжении 17 мм наружный контур образования интимно прилежит к правой доле печени, четкой границы между ними не отмечается. По результатам лабораторного обследования 12.2021–01.2022 альдостерон — 283 пг/мл (25,2–392), ренин — 16,1 мкМЕ/мл (4,4–46,1), кортизол (утро) — 399 нмоль/л (101–535), в суточной моче, собранной с консервантом, метанефрин общий — 71,68 мкг/сут (18–277), норметанефрин общий — 198,8 мкг/сут (42–423). Наличие артериальной гипертензии отрицает. Таким образом, у пациентки с отягощенным онкологическим анамнезом выявлено солитарное образование в проекции правого надпочечника с высоким злокачественным потенциалом.

Интраоперационно при ревизии правый надпочечник у верхнего полюса почки желтоватого цвета, в латеральной ножке надпочечника определяется опухолевидное образование до 4,5 см в диаметре. Выполнена лапароскопическая правосторонняя адреналэктомия с опухолью.

Результаты патолого-анатомического исследования: в ткани надпочечника определяется новообразование, представленное ороговевающим плоским эпителием с большим количеством митозов, в том числе и патологических, обширными очагами некроза и с наличием комедонекрозов, распространением за пределы надпочечника в прилежащую жировую клетчатку (рис. 3). При ИГХ-исследовании отмечается отсутствие экспрессии SF-1, Melan A, Inhibin A и Chromogranin A. Положительная реакция на CK5/6, p63. С учетом клинко-анамнестических данных и морфологической картины опухоль является метастазом ороговевающей плоскоклеточной карциномы шейки матки в надпочечник.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №4

Пациент Т., 65 лет. Из анамнеза известно, что в 2011 г. оперирован в объеме трансуретральной резекции по поводу опухоли мочевого пузыря; по результатам патолого-анатомического исследования операционного материала верифицирован папиллярный переходноклеточный рак низкой степени злокачественности, без инвазии в подслизистый слой, pT1aN0M0. Принимая во внимание наличие онкологического заболевания в анамнезе, с 2011 г. находится на диспансерном учете.

При очередном обследовании в 2015 г. по данным МСКТ выявлено объемное образование в проекции правого надпочечника с четкими, ровными контурами, размерами 17×25×27 мм, мозаичной нативной плотности +17...+31 HU. В ходе динамического наблюдения по данным контрольной МСКТ в 2017 г. отмечено увеличение размеров объемного образования в проекции правого надпочечника до 40,7×35×44,3 мм, с четкими, несколько неровными контурами, плотностью до 37 HU, неоднородной структуры за счет кальцинатов и гиподенсного участка плотностью до 17 HU. Образование неравномерно накапливает контрастный препарат до 70 HU в артериальную фазу, в венозную — 71 HU, в отсроченную — 68 HU (9%). Данных в пользу наличия в грудной клетке, брюшной полости и малом тазу других объемных образований с высоким злокачественным потенциалом не получено. По результатам лабораторного обследования данных в пользу гормональной активности не получено: 1) в суточной порции мочи, собранной с консервантом, метанефрин — 87,88 мкг/сут (25–312), норметанефрин — 175,5 мкг/сут (35–445); 2) альдостерон — 82,7 пмоль/л (70,9–980), ренин — 9,541 МЕ/л (2,8–39,9), калий — 4,2 ммоль/л; 3) АКТГ базальный — 13,09 пг/мл (7–66), кортизол свободный в суточной порции мочи — 262,756 нмоль/сут (60–413).

Учитывая высокий злокачественный потенциал образования в проекции правого надпочечника, выполнено хирургическое лечение в объеме правосторонней

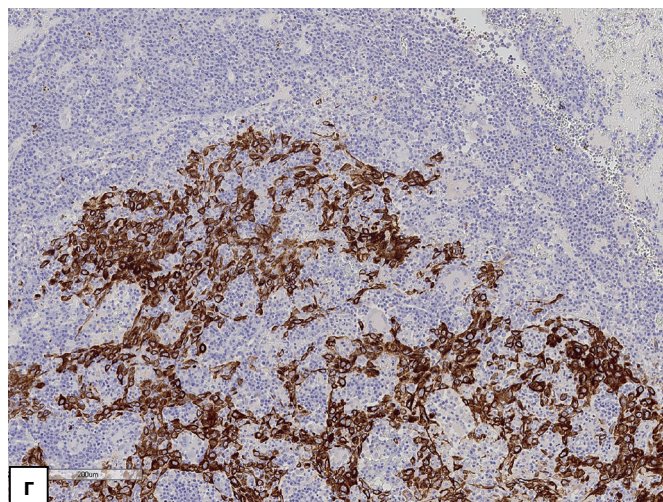
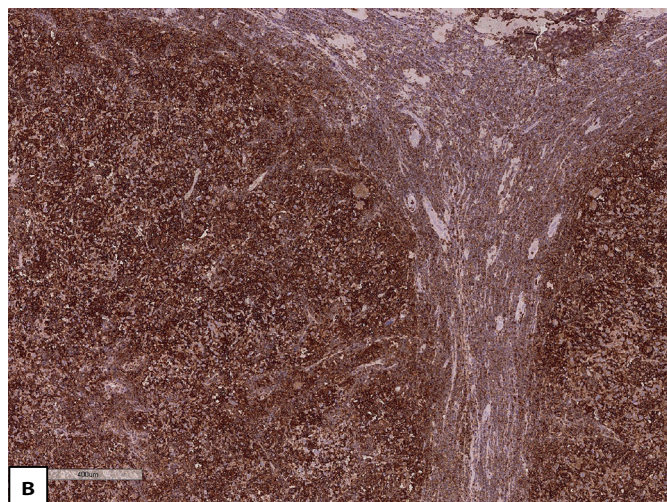
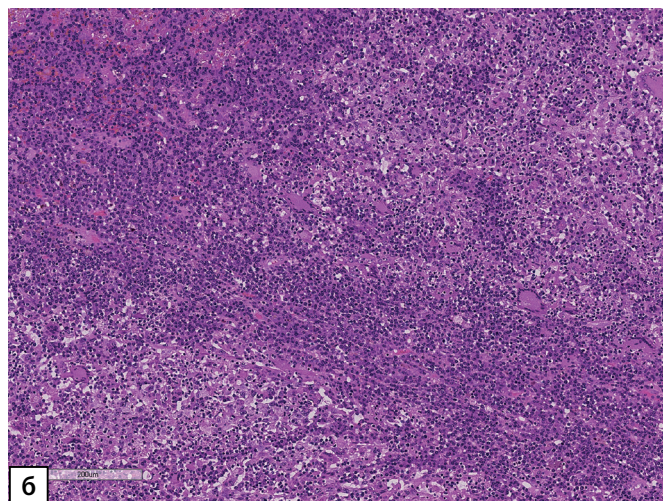


Рисунок 4а. Макропрепарат надпочечника с метастазом лимфоэпителиомоподобной карциномы мочевого пузыря диаметром 4,0 см.

Рисунок 4б. Метастаз лимфоэпителиомоподобной карциномы в надпочечник. Опухоль представлена крупными эпителиальными клетками с бледной цитоплазмой, строма из нежнзволоконистой соединительной ткани, инфильтрированной лимфоидными элементами. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином.

Рисунок 4в. Метастаз лимфоэпителиомоподобной карциномы в надпочечник. Позитивное окрашивание клеток опухоли в реакции с МСК (общий цитокератин). Ув. $\times 100$. ИГХ-реакция с антителом МСК.

Рисунок 4г. Метастаз лимфоэпителиомоподобной карциномы в надпочечник. Позитивное окрашивание инфильтрирующей опухоль иммунных клеток в реакции с CD45 (общий лейкоцитарный антиген). Ув. $\times 100$. ИГХ-реакция с антителом CD45.

адреналэктомии с опухолью. В ткани атрофического правого надпочечника выявлена опухоль темного цвета, диаметром 4,0 см с зонами некроза (рис. 4а).

По результатам патолого-анатомического исследования к надпочечнику обычного гистологического строения прилежит опухоль солидного строения, состоящая из крупных эпителиальных клеток с бледной цитоплазмой (рис. 4б), экспрессирующих multi-cytokeratin (МСК) (рис. 4в) и p53, строма опухоли состоит из нежнзволоконистой соединительной ткани, инфильтрированной лимфоидными элементами, экспрессирующими CD45 (рис. 4г). Клетки опухоли не экспрессируют маркеры коры надпочечника (Melan A, Inhibin A), а также мозгового вещества (Chromogranin A). В опухолевой ткани отмечаются обширные участки некроза. Описанные гистологические особенности и иммунофенотип опухоли наиболее вероятно соответствуют метастазу лимфоэпителиомоподобной карциномы мочевого пузыря (lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC) в надпочечник.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №5

Пациент В., 76 лет. В течение трех лет отмечал жалобы на потерю массы тела на 20 кг, боли в поясничной области, озноб в вечернее время, субфебрильную температуру в течение последних 5 мес, перемежающуюся хромоту в левой ноге. По данным УЗИ брюшной полости было выявлено объемное образование левого надпочечника. Проведена МСКТ органов брюшной полости, по результатам которой выявлено солидное образование левого надпочечника с ровными четкими контурами (предположительно нейрофиброма), нативной плотностью $+23...+32$ HU, размерами $60 \times 56 \times 53$ мм, неоднородной структуры за счет единичных мелких кальцинатов. При динамическом наблюдении через 6 мес отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования до $86 \times 82 \times 82$ мм с нативной плотностью $+33...+45$ HU, накапливающего контраст по фазам сканирования артер.-венозн.-отсрочен.: $48-58-62$ HU. Количественная лимфаденопатия

парааортальных лимфатических узлов. По данным лабораторных исследований исключена гормональная активность образования надпочечника: 1) в суточной моче, собранной с консервантом, метанефрин — 186 мкг/сут (25–312), норметанефрин — 453 мкг/сут (35–445); 2) АКТГ базальный — 32 пг/мл (7–66), кортизол на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона — 32 пг/мл (менее 50). Исключение первичного гиперальдостеронизма не требовалось в связи с отсутствием артериальной гипертензии. При поступлении, а также в ходе госпитализации у пациента отмечалось повышение температуры до 38,3°C. В ходе обследования исключены инфекционные и воспалительные причины лихорадки. По данным общеклинического анализа крови отмечался лейкоцитоз до $15,5 \times 10^9$ кл./л, повышение СОЭ до 91 пг/мл.

Интраоперационно в брюшной полости у верхнего полюса почки выявлено опухолевидное образование плотной консистенции размерами 10 см в диаметре. В связи с высоким злокачественным потенциалом опухоли проведена лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия.

Результаты патолого-анатомического исследования: в исследуемом постоперационном материале ткани надпочечника определяется разрастание опухоли преимущественно солидного строения, местами с образованием железистоподобных структур. Опухолевые клетки крупные, преимущественно с эозинофильной цитоплазмой и крупными полиморфными ядрами с крупноглыбчатым хроматином и одним или несколькими хорошо

заметными ядрышками. Строма представлена тонкими, местами гиалинизированными фиброваскулярными септами, обращает на себя внимание выраженная лимфоцитарная инфильтрация стромы (рис. 5а).

Результаты ИГХ-исследования: в опухоли отмечаются выраженная диффузная реакция СК7 (рис. 5б), САМ 5.2, мезотелина (рис. 5в), очаговая экспрессия кальретинина и виментина (рис. 5г), также обращает на себя внимание очаговая позитивная реакция с ингибином. Выявлена экспрессия PDL1 в 1% опухолевых клеток. Индекс пролиферации Ki67 составил до 30%. Отрицательная ИГХ-реакция с антителами против Melan A позволяет исключить адренокортикальный рак (АКР), отрицательная реакция с RCC, CD10, PAX8 исключает наличие опухоли почки, отрицательная реакция с TTF1 и напсином исключает метастазы рака легкого. Описанная картина и иммунофенотип опухоли соответствуют локализованной злокачественной мезотелиоме.

Со 2-х суток после оперативного вмешательства отмечалась стойкая нормализация температуры тела.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно методическим рекомендациям, среди новообразований надпочечников выделяют: 1) адренокортикальные образования: рак или аденома; 2) опухоли мозгового вещества надпочечников: феохромоцитомы; 3) метастатическое поражение надпочечников; 4) другие образования: кисты, липомы, тератомы и прочие;

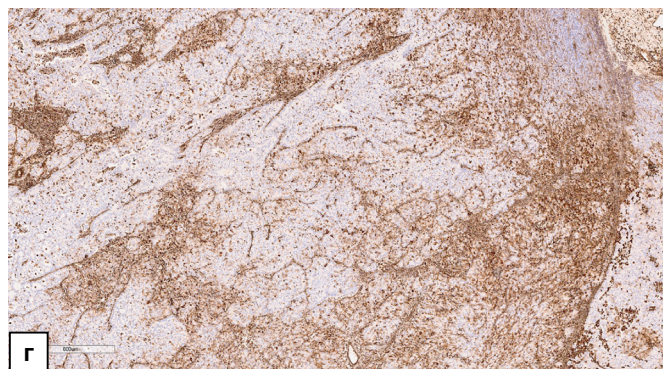
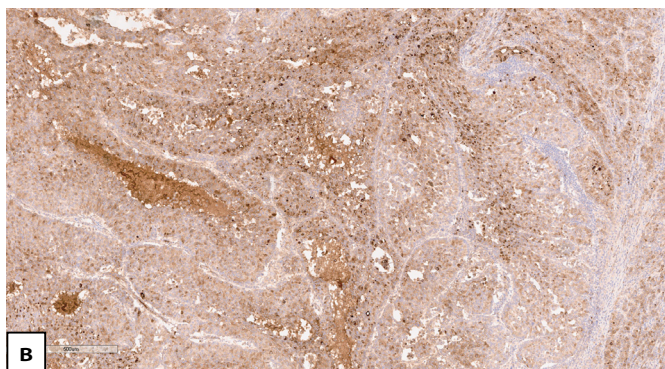
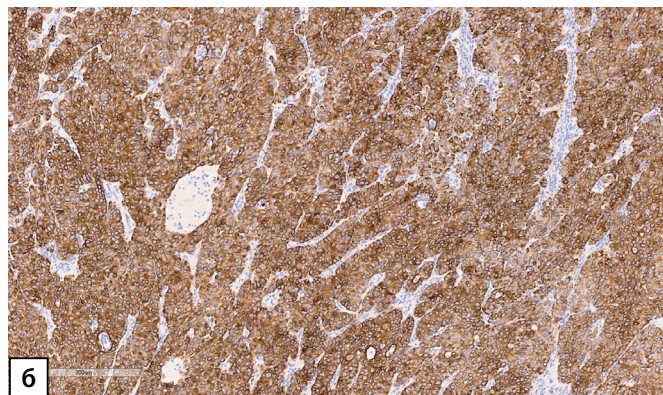
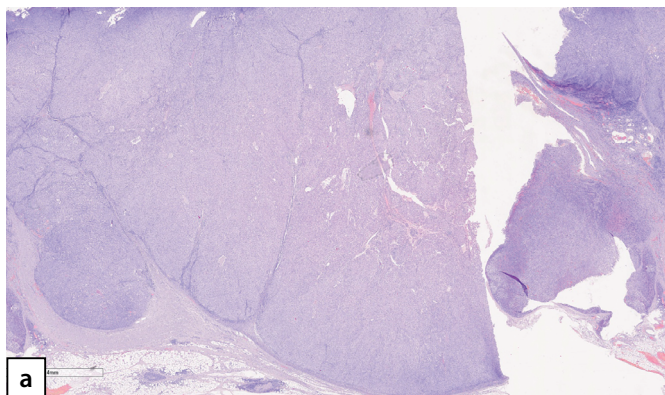


Рисунок 5а. Метастаз злокачественной мезотелиомы в надпочечник. Опухоль представлена крупными клетками. Фиброваскулярная строма с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Ув. $\times 60$. Окраска гематоксилином и эозином.

Рисунок 5б. Метастаз злокачественной мезотелиомы в надпочечник. Позитивное окрашивание клеток опухоли в реакции с цитокератином 7 (СК7). Ув. $\times 200$. ИГХ-реакция с антителом СК7.

Рисунок 5в. Метастаз злокачественной мезотелиомы в надпочечник. Позитивное окрашивание клеток опухоли в реакции с мезотелином. Ув. $\times 100$. ИГХ реакция с антителом к мезотелину.

Рисунок 5г. Метастаз злокачественной мезотелиомы в надпочечник. Очаговая экспрессия виментина опухолевыми клетками. Ув. $\times 100$. ИГХ реакция антителом к виментину.

5) «псевдонадпочечниковые» образования: опухоли почек, поджелудочной железы, селезенки, желудка, правой доли печени, забрюшинных лимфатических узлов или кровеносных сосудов [4].

Одним из ключевых факторов в выборе тактики лечения является установление наличия гормональной активности и определение злокачественного потенциала опухоли, поэтому всем пациентам с новообразованиями надпочечников рекомендовано проведение лабораторных и визуализирующих исследований.

Согласно данным литературы, метастазы в надпочечники обычно бессимптомны, однако встречаются случаи, которые проявляются болью в поясничной области, ретроперитонеальными кровотечениями или надпочечниковой недостаточностью [5]. В представленных нами случаях только у одного пациента с локализованной злокачественной мезотелиомой наблюдались клинические симптомы в виде потери массы тела, болей в поясничной области, озноба и температуры, в остальных случаях метастатическое поражение надпочечников не имело какой-либо клинической симптоматики.

Время между обнаружением первичной опухоли и возникновением метастазов в надпочечники зависит от локализации первичного очага и может значительно варьировать, в среднем составляя около 2,5 года [2]. Нередко изолированные метастазы в надпочечники возникают до выявления первичного злокачественного новообразования, как в случаях с метастазами светлоклеточного ПКР и мезотелиомы плевры, представленных в данном исследовании.

В исследовании J. Мао и соавт. (2020 г.) было проанализировано 579 случаев метастазирования в надпочечники. Чаще в надпочечниках обнаруживаются метастазы опухолей легких (226, 39,0%), мочеполовой системы (160, 27,6%), желудочно-кишечного тракта (79, 13,6%) и других (114, 19,7%) систем органов. Интересно, что 210 (36,3%) были обнаружены случайно, и лишь в 29 (5,0%) случаях обследование проводилось на основании клинических симптомов [5]. В нашем исследовании мы сосредоточились на случаях диагностики опухолей, которые, согласно данным литературы, метастазируют в надпочечники крайне редко, ввиду чего диагностика таких опухолей имеет множество трудностей.

В большинстве случаев биопсия надпочечника малоинформативна, а при АКР строго противопоказана. При проведении биопсии происходит разрыв капсулы узла, что в случае злокачественного новообразования приводит к диссеминации процесса и ухудшению прогноза заболевания, поэтому пункционная биопсия может быть применима только при неоперабельной опухоли в случае, если результат патоморфологического исследования может повлиять на тактику лечения пациентов [4, 6]. Тем не менее в метаанализе 32 исследований I. Bancos и соавт. (2016 г.) приводят данные по обследованию 2174 пациентов с инциденталомиями надпочечников. Было проанализировано 2190 биопсий, средний диаметр опухолей составил 3,9 см. В 74% (n=1621) исследований была выявлена патология надпочечников: 689 (42,5%) случаев метастазов, 464 (28,6%) — аденом, 68 (4,2%) — АКР, 64 (3,9%) — других злокачественных опухолей, 226 (14%) — других доброкачественных опухолей, 36 (2,2%) — феохромоцитом и 74 (4,6%) — других опухолей [7].

На сегодняшний день адrenaлэктомия является основным методом лечения при подозрении на АКР или метастатическое поражение надпочечников. При проведении адrenaлэктомии предпочтительным доступом считается лапароскопический [8]. Согласно данным литературы, хирургическое вмешательство по поводу метастатических поражений надпочечников положительно влияет на прогноз пациентов (медиана выживаемости после адrenaлэктомии — 31,0 мес, без хирургического вмешательства — 8,5 мес) [9, 10].

Зачастую диагноз метастатического поражения надпочечников удается установить лишь после патолого-анатомического исследования послеоперационного материала. Однако базовой окраски гематоксилином и эозином недостаточно для проведения дифференциальной диагностики, особенно при изучении опухолей надпочечников без установленного первичного очага. Наиболее тяжелой задачей в случае выявления опухоли надпочечников является дифференциальная диагностика с АКР ввиду высокой степени морфологической гетерогенности как в случаях различных опухолей, так и в пределах одного новообразования [11].

АКР — это редкая злокачественная эндокринная опухоль коры надпочечников с распространенностью 1–2 случая в год на 1 млн населения. Согласно классификации ВОЗ, выделяют несколько морфологических вариантов АКР. При этом даже в пределах классического гистологического варианта идентифицированы различные морфологические особенности: преобладание крупных полиморфных клеток, мономорфных клеток малого или среднего размера («карциноидоподобных») или рабдоидных клеток, формирующих альвеолярные структуры [12].

SF-1 — ядерный транскрипционный фактор, регулирующий выработку стероидных гормонов в коре надпочечников, является наиболее чувствительным (98%) и специфичным (100%) маркером АКР. При подозрении на АКР в обязательном порядке необходимо проведение серии иммуногистохимических исследований. В основную панель маркеров, позволяющих исключить или подтвердить диагноз АКР, на сегодняшний день также принято включать Melan A и Inhibin A, однако их использование не столь специфично [13].

Отсутствие экспрессии SF-1 позволяет исключить корковый гистогенез опухоли надпочечников. ИГХ-реакция с SF-1 обычно отрицательна при ПКР, гепатоцеллюлярной карциноме, меланоме и феохромоцитоме. Для проведения дифференциальной диагностики с феохромоцитомой целесообразно использование Chromogranin A, который экспрессируется исключительно клетками мозгового слоя надпочечников [14].

В аутопсийном исследовании более 400 пациентов, перенесших нефрэктомия по поводу ПКР, контралатеральный надпочечник был единственным местом метастазирования только у 2,5%. Среди пациентов с распространенными метастазами ПКР, выявленными при аутопсии, контралатеральный надпочечник был поражен у 12,7% пациентов [15].

При подозрении на метастазы ПКР в ИГХ-панель рационально включать такие маркеры, как PAX2, PAX8, RCC, panCK, виментин, CK7. PAX2 имеет широкий диапазон экспрессии и обнаруживается при большинстве почечно-клеточных карцином, за исключением хромофобного

варианта. CD10 положителен в большинстве светлоклеточных и папиллярных почечно-клеточных карцином [16].

Метастазы ПРЩЖ чаще возникают в регионарных лимфатических узлах. Отдаленные метастазы встречаются редко и обычно затрагивают легкие или кости. Для ткани щитовидной железы и карцином щитовидной железы характерна экспрессия TTF-1 и тиреоглобулина. Фолликулярный, папиллярный и медулярный рак щитовидной железы, как правило, сильно положительны на TTF-1, тогда как недифференцированный (анapластический) — чаще всего отрицательный [17]. Напсин А экспрессируется в большинстве аденокарцином легких и используется в качестве специфического маркера.

Описания случаев метастатического поражения надпочечников вследствие гинекологических новообразований, найденные в литературе, немногочисленны: опубликовано когортное исследование с участием 34 пациентов, которое описывает 2 случая (6%) метастазирования карциномы шейки матки в надпочечники [18]. Для подтверждения предположения о метастазе ороговевающей плоскоклеточной карциномы шейки матки нами были использованы p63 и CK5/6, которые являются традиционными маркерами, указывающими на плоскоклеточную дифференцировку [19].

Лимфоэпителиомоподобная карцинома мочевого пузыря — редкий гистологический тип злокачественной опухоли, составляющий 0,4–1,3% всех случаев рака мочевого пузыря [20]. Гистологические особенности данной опухоли включают воспалительный инфильтрат и плотный лимфоцитарный инфильтрат, кроме того, при гистологическом исследовании данной опухоли можно наблюдать синцитиальное расположение крупных неопластических эпителиальных клеток с выступающими ядрами и ядрышками. Несмотря на инфильтративную предрасположенность, метастатический потенциал данной опухоли представляется низким [21]. Для установления окончательного диагноза необходимо ИГХ-выявление цитокератинов, которые доказывают эпителиальное происхождение опухоли. В представленном случае для выявления метастаза лимфоэпителиомоподобной карциномы мочевого пузыря в надпочечник были использованы маркеры МСК (общий цитокератин) и CD45 (общий лейкоцитарный антиген) [22].

Серия патологоанатомических исследований 318 пациентов показала, что чаще метастазы мезотелиомы плевры выявляются в печени (32%), селезенке (11%), щитовидной железе (7%) и головном мозге (3%) [23]. При этом в литературе зарегистрировано всего несколько случаев распространения мезотелиомы в надпочечники, для которой характерно наличие ряда маркеров: кальретицин, антиген WT-1, виментин, мезотелин [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика между доброкачественными, первичными и вторичными злокачественными опухолями является критической проблемой как для врачей клинических специальностей, так и для морфологов, особенно у пациентов с изолированными поражениями надпочечников.

Во всех представленных нами случаях в ходе диагностического поиска на дооперационном этапе результаты лабораторных и инструментальных обследований так или иначе указывали на возможный диагноз АКР. Однако установить окончательный диагноз удалось только на основании ИГХ-исследований.

Как известно, решающее влияние на выживаемость оказывает терапия. Наличие метастазов влияет на тактику лечения первичного злокачественного новообразования, и часто требуется дальнейшее обследование, особенно у пациентов с раком, у которого нет других локализаций метастазов, кроме надпочечников. Таким образом, неправильный диагноз может привести к неправильному лечению опухолей надпочечников: чрезмерному лечению или игнорированию.

Из-за морфологической гетерогенности АКР бывают случаи, когда практически невозможно отличить метастазы от первичного рака надпочечников при стандартной окраске гематоксилином и эозином. Именно поэтому при исследовании опухолей надпочечников необходимо соблюдать настороженность и в обязательном порядке использовать весь спектр современных методов, в частности ИГХ-исследования, чтобы избежать ошибочных диагнозов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациентами была подписана форма информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ioachimescu AG, Remer EM, Hamrahian AH. Adrenal incidentalomas: A disease of modern technology offering opportunities for improved patient care. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(2):335-354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.02.005>
2. Angelousi A, Alexandraki KI, Kyriakopoulos G, et al. Neoplastic metastases to the endocrine glands. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(1):R1-R20. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0263>
3. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, et al. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995;16(4):460-484. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-16-4-460>
4. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., и др. Проект клинических рекомендаций «Инциденталомы надпочечника» // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — №1. — С. 4-26. [Beltsevich DG, Troshina EA, Melnichenko GA, et al. Draft of the clinical practice guidelines "Adrenal incidentaloma". *Endocrine surgery*. 2021;15(1):4-26. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/serg12712>
5. Mao JJ, Dages KN, Suresh M, Bancos I. Presentation, disease progression and outcomes of adrenal gland metastases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(5):546-554. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14268>

6. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):1-34. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>
7. Bancos I, Tamhane S, Shah M, et al. Diagnosis of endocrine disease: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):65-80. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0297>
8. Gunjur A, Duong C, Ball D, Siva S. Surgical and ablative therapies for the management of adrenal 'oligometastases' — A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(7):838-846. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.04.001>
9. Gittens PR, Solish AF, Trabulsi EJ. Surgical Management of Metastatic Disease to the Adrenal Gland. *Semin Oncol*. 2008;35(2):172-176. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2007.12.006>
10. Ramsingh J, O'Dwyer P, Watson C. Survival outcomes following adrenalectomy for isolated metastases to the adrenal gland. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(4):631-634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.01.006>
11. Mete O, Erickson LA, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):155-196. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09710-8>
12. Ткачук А.В., Тертычный А.С., Бельцевич Д.Г., и др. Аденокортикальный рак: морфологические варианты, иммуногистохимическая характеристика // *Архив патологии*. — 2021. — Т. 83. — №2. — С. 10-18. [Tkachuk AV, Tertychnyi AS, Beltsevich DG, et al. Adrenocortical cancer: morphological variants, immunohistochemical characteristics. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(2):10-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/patol20218302110>
13. Duregon E, Volante M, Giorcelli J, et al. Diagnostic and prognostic role of steroidogenic factor 1 in adrenocortical carcinoma: a validation study focusing on clinical and pathologic correlates. *Hum Pathol*. 2013;44(5):822-828. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.07.025>
14. Weissferdt A, Phan A, Suster S, Moran CA. Adrenocortical Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22(1):24-30. doi: <https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e31828a96cf>
15. Piotrowicz S, Musko N, Kozikowski M, et al. Contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma with tumor thrombus in the adrenal vein: a case report. *J Ultrason*. 2015;15(63):438-442. doi: <https://doi.org/10.15557/JoU.2015.0041>
16. Ordonez NG. Broad-spectrum immunohistochemical epithelial markers: a review. *Hum Pathol*. 2013;44(7):1195-1215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.11.016>
17. Fischer S, Asa SL. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):359-372. doi: <https://doi.org/10.5858/2008-132-359-AOITTN>
18. Shumarova S, Petrov D, Grozdev K, et al. Adrenalectomy for isolated metastases. *J of IMAB*. 2017; 23(3):1651-1656. doi: <https://doi.org/10.5272/jimab.2017233.1651>
19. Li H, Jing X, Yu J, et al. A combination of cytokeratin 5/6, p63, p40 and MUC5AC are useful for distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the cervix. *Diagnostic pathology*. 2020;15(1):104. doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-020-01018-7>
20. Mori K, Ando T, Nomura T, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder: a case report and review of the literature. *Case Rep Urol*. 2013;2013:356576. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/356576>
21. Williamson SR, Zhang S, Lopez-Beltran A, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(4):474-483. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31820f709e>
22. Золотарева Е.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Лимфоэпителиомоподобные опухоли: обзор литературы и клиническое наблюдение карциномы мочевого пузыря // *Архив патологии*. — 2015. — Т. 77. — №4. — С. 55-62. [Zolotareva EV, Andreeva YuYu, Frank GA. Lymphoepithelioma-like tumors: A review of literature and a clinical case of bladder carcinoma. *Arkhiv Patologii*. 2015;77(4):55-62. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/patol201577455-62>
23. Finn RS, Brims FJH, Gandhi A, et al. Postmortem findings of malignant pleural mesothelioma: a two-center study of 318 patients. *Chest*. 2012;142(5):1267-1273. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.11-3204>
24. Riera JR, Astengo-Osuna C, Longmate JA, Battifora H. The immunohistochemical diagnostic panel for epithelial mesothelioma: a reevaluation after heat-induced epitope retrieval. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(12):1409-1419. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-199712000-00003>

Рукопись получена: 12.11.2022. Одобрена к публикации: 03.04.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Пачуашвили Нано Владимировна [Nano V. Pachuashvili, PhD, student];** адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2, Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>; SPIN-код: 3477-8994; e-mail: npachuashvili@bk.ru

Рослякова Анна Александровна [Anna A. Roslyakova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1857-5083>; SPIN-код: 5984-4175; e-mail: aroslyakova12@gmail.com

Порубаева Эрика Эдуардовна [Erika E. Porubayeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2611-9320>; SPIN-код: 4668-8912; e-mail: porubaeva.erika@bk.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н. [Dmitry G. Beltsevich, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; SPIN-код: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Гадзыра Александр Николаевич, к.м.н. [Alexander N. Gadzyra, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8800-9154>; SPIN-код: 7346-4604; e-mail: gadzyra@mail.ru

Дрогалов Николай Александрович [Nikolay A. Drogolov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1239-9157>; SPIN-код: 2500-9555; e-mail: drogalov.nikolaj@gmail.com

Лазарева Анна Александровна [Anna A. Lazareva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1974-7564>; SPIN-код: 3940-5767; e-mail: Annalazareva15@mail.ru

Урсова Лилия Сергеевна, к.м.н. [Liliya S. Urusova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; SPIN-код: 5151-3675; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Пачуашвили Н.В., Рослякова А.А., Порубаева Э.Э., Бельцевич Д.Г., Гадзыра А.Н., Дрогалов Н.А., Лазарева А.А., Урсова Л.С. Метастатическое поражение надпочечников. Опыт НМИЦ эндокринологии // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 11-20. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13195>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pachuashvili NV, Roslyakova AA, Porubayeva EE, Beltsevich DG, Gadzyra AN, Droglov NA, Lazareva AA, Urusova LS. Metastatic lesions of the adrenal glands. The experience of Endocrinology Research Center. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):11-20. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13195>

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ, ПОЛИМОРФИЗМА RS2106809 ГЕНА ACE2 И ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ РАС НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ COVID-19



© З.Т. Зураева*, О.К. Викулова, Н.М. Малышева, Л.В. Никанкина, Н.В. Зайцева, О.Ю. Сухарева, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) является одним из ключевых компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), обеспечивающим контррегуляцию ее эффектов, и одновременно рецептором для проникновения в клетку коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего развитие COVID-19. Предполагается, что факторы, регулирующие баланс основных компонентов РАС, в том числе полиморфизм гена ACE2, терапия блокаторами РАС (ингибиторами АПФ (иАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА)), могут оказывать влияние на тяжесть течения COVID-19.

ЦЕЛЬ. Цель исследования — изучить влияние уровня циркулирующих компонентов РАС, аллелей и генотипов полиморфизма rs2106809 гена ACE2 и предшествовавшей развитию COVID-19 терапии препаратами иАПФ/БРА на тяжесть течения инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены пациенты с COVID-19, госпитализированные в НМИЦ эндокринологии (n=173), которые были распределены на группы среднетяжелого и тяжелого течения. Определение компонентов РАС осуществляли методом иммуноферментного анализа, идентификацию полиморфизма — полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени.

Статистический анализ проводили с помощью методов непараметрической статистики, различия в распределении частот генотипов оценивали посредством точного критерия Фишера χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ. Группы среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 достоверно различались по возрасту, уровням глюкозы крови, воспалительных маркеров: лейкоцитов, нейтрофилов, IL-6, D-димера, С-реактивного белка, ферритина и активности печеночных ферментов, которые коррелировали с тяжестью течения заболевания.

При сравнении пациентов по уровням АПФ, АПФ2, ангиотензина II, ADAM17 не было выявлено статистически значимых различий исследованных компонентов РАС между группами среднетяжелого и тяжелого течения ($p=0,544$; $p=0,054$; $p=0,836$; $p=1,0$ соответственно), в том числе с учетом распределения по полу (у мужчин: $p=0,695$; $p=0,726$; $p=0,824$; $p=0,512$; у женщин: $p=0,873$; $p=0,196$; $p=0,150$; $p=0,937$).

Анализ распределения генотипов AA, AG, GG полиморфизма rs2106809 гена ACE2 также не выявил достоверных различий между пациентами с различной тяжестью течения: $\chi^2=1,35$, $p=0,071$ у мужчин, $\chi^2=5,28$, $p=0,244$ у женщин.

Значимых различий в использовании блокаторов РАС в группах с разной тяжестью течения выявлено не было: $\chi^2=0,208$, $p=0,648$ для иАПФ, $\chi^2=1,15$, $p=0,283$ для БРА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В нашем исследовании гипотеза о влиянии активации компонентов РАС (АПФ, АПФ2, ангиотензина II, ADAM17) и полиморфизма гена ACE2 на тяжесть течения COVID-19 не подтвердилась. Степень тяжести клинических проявлений COVID-19 значимо коррелировала с уровнем стандартных воспалительных маркеров, что указывает на общие принципы течения инфекции как системного воспаления, вне зависимости от генетического и функционального статуса РАС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV-2; ренин-ангиотензиновая система; ангиотензинпревращающий фермент 2; ангиотензин II; ADAM17; ингибиторы АПФ; блокаторы рецепторов ангиотензина; полиморфизм rs2106809.

EFFECT OF COMPONENTS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, RS2106809 POLYMORPHISM OF THE ACE2 GENE, AND THERAPY WITH RAS BLOCKERS ON THE SEVERITY OF COVID-19

© Zamira T. Zuraeva*, Olga K. Vikulova, Natalia M. Malysheva, Larisa V. Nikankina, Natalia V. Zaytceva, Olga Y. Sukhareva, Minara S. Shamhalova, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key component of the renin-angiotensin system (RAS), providing counter-regulation of its effects and, simultaneously, a receptor for the SARS-CoV-2 entering. It is suggested that factors regulating the balance of the major components of RAS, including ACE2 gene polymorphism, therapy with RAS blockers (ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers) — may affect the severity of COVID-19.

AIM: The aim of the study was to investigate the effect of RAS components, the relationship of ACE2 gene polymorphism rs2106809 and ACEi/ARBs therapy with the COVID-19 severity.



MATERIALS AND METHODS: The study included patients with COVID-19 hospitalized in Endocrinology research centre ($n = 173$), who were divided into groups of moderate and severe course. Determination of RAS components was performed by ELISA, identification of polymorphism by PCR.

Statistical analysis was performed using nonparametric statistical methods; differences in the distribution of genotype frequencies were assessed using Fisher's exact test χ^2 .

RESULTS: The groups differed significantly in age, blood glucose levels, and inflammatory markers: leukocytes, neutrophils, IL-6, D-dimer, C-reactive protein, ferritin and liver enzymes, which correlated with the severity of the disease.

When comparing patients in terms of ACE, ACE2, angiotensin II, ADAM17 there were no statistically significant differences between the groups ($p=0.544$, $p=0.054$, $p=0.836$, $p=1.0$, respectively), including the distribution by gender (in men: $p=0.695$, $p=0.726$, $p=0.824$, $p=0.512$; in women: $p=0.873$, $p=0.196$, $p=0.150$, $p=0.937$).

Analysis of the distribution of AA, AG, and GG genotypes of the rs2106809 polymorphism of the ACE2 gene also revealed no differences between patients: χ^2 1.35, $p=0.071$ in men, χ^2 5.28, $p=0.244$ in women.

There were no significant differences in the use of RAS blockers between groups with different course severity: χ^2 0.208, $p=0.648$ for ACEi, χ^2 1.15, $p=0.283$ for ARBs.

CONCLUSION: In our study, the influence of activation of RAS components (ACE, ACE2, AT II, ADAM17) and ACE2 gene polymorphism on the severity of COVID-19 course was not confirmed. The severity of COVID-19 course correlated with the level of standard inflammatory markers, indicating the general principles of the infection as a systemic inflammation, regardless of the genetic and functional status of the RAS.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; renin-angiotensin system; angiotensin-converting enzyme 2; angiotensin II; ADAM17; ACE inhibitors; angiotensin receptor blockers; rs2106809 polymorphism.

ОБОСНОВАНИЕ

Глобальный рост заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и тяжелые социально-экономические последствия пандемии определили чрезвычайную важность выявления факторов риска тяжелого течения и смерти, а также разработки эффективной терапии. Ангиотензинпревращающий фермент 2 типа (АПФ2) является функциональным рецептором SARS-CoV-2 для проникновения вируса в клетки, что обусловило предпосылки для изучения влияния основных компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) на предрасположенность к более тяжелому течению заболевания и развитию неблагоприятных клинических исходов [1]. Классическая концепция РАС основана на балансе взаимодействия локальной регуляторной оси АПФ-ангиотензин II (АТII)/рецепторы к ангиотензину и контррегуляторной оси АПФ2-ангиотензин (1-7) (АТ (1-7))/Мас-рецепторы [2]. Предполагается, что после связывания вируса с рецептором АПФ2, последний оказывает влияние на количество и активность АТII, что приводит к усилению провоспалительного эффекта через АТ1-рецепторный механизм. Помимо этого, АТII является мощным вазопрессором, стимулятором фиброза и синтеза альдостерона. Система АТII-рАТ1 активирует дезинтегрин и металлопротеиназу ADAM17, что приводит к внутриклеточной продукции эпидермального фактора роста, лигандов и фактора некроза опухолей α (ФНО α), которые, в свою очередь, стимулируют транскрипцию сигнального пути ядерного фактора NF- κ B — ключевого компонента в провоспалительном цитокиновом ответе. Механизм является самоподдерживающимся, поскольку NF- κ B индуцирует экспрессию гена ангиотензиногена, усиливая воспалительный ответ АТII. АПФ2, осуществляя гидролиз АТII до вазодепрессорного пептида АТ (1-7), является ключевым ферментом защитной оси РАС. Результирующим эффектом стимуляции регуляторной оси АПФ2-АТ (1-7) является активация протективного антикоагуляционного, противовоспалительного, антипролиферативного, антифибротического действия, замедление апоптоза эпителия альвеолярных клеток

и процессов оксидативного стресса, противоположных негативным эффектам АТII [3, 4].

Потенциальное влияние на тяжесть и клинические исходы коронавирусной инфекции могут оказывать индивидуальные различия в уровне циркулирующих компонентов РАС и экспрессии рецепторов, опосредованные возрастными, гендерными особенностями, факторами окружающей среды, а также полиморфизмом генов ферментной системы и приемом лекарственных препаратов, модулирующих активность РАС.

Известно, что экспрессия АПФ2 в легких значительно снижается с возрастом и в более значительной степени у мужчин, чем у женщин, что отчасти может объяснять более высокий риск неблагоприятных исходов у пожилых пациентов и мужчин [5]. До 67% фенотипических вариаций циркулирующего АПФ2 может быть обусловлено генетическими факторами [6]. Имеющиеся данные указывают на важную функциональную роль полиморфных вариантов гена ACE2 в развитии кардиоваскулярных и легочных заболеваний, что, в свою очередь, может также определять особенности клинического течения COVID-19 [7]. Ген ACE2 обладает высокой степенью генетических полиморфизмов, включая точечные генетические варианты (однонуклеотидные полиморфизмы, SNP), транскрипционные вариации, посттранскрипционные модификации белка, среди которых SNP являются наиболее активно изучаемыми. SNP, определяющие различия в экспрессии генов и функции белков, способны влиять на появление тех или иных фенотипических особенностей и вносить вклад в индивидуальную предрасположенность к ряду заболеваний и особенностям их течения. Отмечается наличие гендерных различий во взаимосвязи между SNP гена ACE2 и некоторыми заболеваниями. Предполагается, что среди различных полиморфизмов гена ACE2 полиморфизм rs2106809 является одним из наиболее перспективных для изучения патогенетических аспектов вовлеченности РАС в развитие различных осложнений, в том числе связанных с COVID-19. Так, по данным одного из исследований по оценке различных вариантов гена ACE2, установлена связь данного полиморфизма с уровнем экспрессии гена и концентрации АПФ

в крови, что определяет выраженность модулируемых АПФ нарушений. Предполагается, что именно SNP rs2106809 может создавать интронно-экзонный усиливающий сайт, оказывающий влияние на эффективность сплайсинга АПФ2 [8].

Особую настороженность вызвали сообщения о влиянии фармакологического ингибирования РАС на повышение экспрессии АПФ2 и, соответственно, усиление вирулентности SARS-CoV-2 в легочной системе из-за связывания S-белка вируса с АПФ2 и его активного проникновения в клетки [9]. До настоящего времени окончательно не решен вопрос о влиянии терапии блокаторами РАС (ингибиторами АПФ (иАПФ) и блокаторами рецептора ангиотензина II (БРА)) на течение и риск развития неблагоприятных исходов при COVID-19.

РАС является не только ключевым модулятором проникновения вируса в клетки, но также триггером каскада патологических реакций, ведущих к усилению провоспалительного ответа, опосредующего негативные эффекты инфекции, что и определило цели и задачи нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние клинико-демографических, метаболических и генетических факторов активности РАС, терапии ингибиторами РАС (иАПФ/БРА) на тяжесть течения и клинические исходы вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование выполнено в период функционирования на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (г. Москва) инфекционного стационара для оказания медицинской помощи пациентам с эндокринными заболеваниями, которые были госпитализированы с новой коронавирусной инфекцией в период с 05 мая по 01 июля 2020 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование были включены пациенты с COVID-19, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Диагностика коронавирусной инфекции осуществлялась на основании выявления РНК SARS-CoV-2 с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР). Период проведения исследования соответствовал «первой волне» COVID-19, в период которой превалировал бета-штамм инфекции, но в рамках исследования верификация штамма SARS-CoV-2 не проводилась.

Стратификацию пациентов на группы осуществляли в соответствии со степенью тяжести клинического течения: среднее и тяжелое.

Критерии среднетяжелого течения:

- ЧДД > 22/мин;
- $SpO_2 \geq 93\%$.

Критерии тяжелого течения заболевания:

- ЧДД > 30/мин;
- $SpO_2 < 93\%$;
- дыхательная недостаточность с необходимостью наблюдения и лечения в отделении интенсивной терапии с применением высокопоточной оксигенации, искусственной вентиляции легких с положительным

давлением; и/или дисфункция других органов, требующая реанимационной поддержки и применения вазоактивных средств.

Специфическое этиотропное лечение COVID-19 осуществлялось в соответствии со стандартным протоколом терапии, согласно действующим на данный период рекомендациям Минздрава России [10].

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась сплошным методом.

Дизайн исследования

Ретроспективное одномоментное одноцентровое исследование.

Методы

Анализируемые сведения были получены из медицинских карт участников исследования. Оценивали антропометрические, демографические данные, сведения о наличии сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, сахарный диабет, дислипидемия, онкология), сопутствующей сахароснижающей терапии (ССТ) и терапии блокаторами РАС, данные лабораторных стандартных и специальных исследований, выполненных в соответствии с протоколом исследования.

Иммуноферментный анализ.

Определение циркулирующих компонентов РАС осуществляли методом иммуноферментного анализа ELISA в соответствии с инструкциями производителей с использованием следующих тест-систем: АПФ, RayBiotech, США (минимальный детектируемый уровень 0,084 нг/мл), ангиотензин II, RayBiotech, США (минимальный детектируемый уровень 0,3 пг/мл), ADAM17, RayBiotech, США (минимальный детектируемый уровень 70 пг/мл), АПФ2, Cloud-Clone, США (минимальный детектируемый уровень 5,5 пг/мл).

Генетический анализ.

Выделение геномной ДНК из крови пациентов осуществлялось с помощью прибора MagNa Pure 2.0 (Roche) с помощью стандартного протокола MagNa Pure LC DNA Isolation Kit 1 (Roche).

Генотипирование rs2106809 с помощью ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием taqman-проб.

В реакционную смесь добавляли ДНК-пробы (Taqman-пробы), меченные на 5'-конце флуоресцентным красителем и гасителем на 3'-конце, соответствующий буфер, 2,5 мМ хлорид магния, 0,25 мМ dNTP, прямой и обратный праймеры в концентрации 0,25 мкМ, 1x ROX (Kapa Biosystems), HotTaq полимеразу 2,5 ед./мкл (Евроген) и ДНК-матрицу. Количественную ПЦР (кПЦР) проводили в амплификаторе StepOnePlus (Applied BioSystems). Снятие показаний флуоресценции осуществлялось на стадии отжига праймеров.

Секвенирование ДНК по Сэнгеру.

Для проверки результатов генотипирования, полученных с помощью кПЦР, 16 образцов были проверены

с помощью секвенирования по Сэнгеру. В реакционную смесь добавляли соответствующий буфер, 2,5 мМ хлорид магния, 0,25 мМ dNTP, прямой и обратный праймеры в концентрации 0,5 мкМ, Taq полимеразу 2,5 ед./мкл (Синтол) и ДНК-матрицу. ПЦР проводили в амплификаторе. Ферментативная очистка ПЦР-фрагментов осуществлялась с помощью щелочной фосфатазы FastAP 1 ед./мкл (Thermo Scientific) и экзонуклеазы 10 ед./мкл (Thermo Scientific). После ферментативной очистки ДНК-фрагменты смешивались с прямым праймером в концентрации 0,5 мкМ и 2 мкл 10 мМ Tris / 0,01 мМ EDTA (pH 8.0) и инкубировались в течение 5 мин при 98°C, а затем смесь помещалась в лед. После охлаждения смеси на льду к полученной смеси добавляли реактивы для секвенирования согласно протоколу Applied Biosystems 3.1. ПЦР проводили в амплификаторе. К раствору с ПЦР-фрагментами добавляли 1 мкл 3М ацетата натрия pH 5,2 и 100 мкл 96% этанола. Центрифугировали в течение 30 мин при скорости 4500 об./мин., 4°C. Промывали осадок 100 мкл 70% этанола, высушивали при 72°C и растворяли в 10 мкл Formamide. Затем полученный раствор нагревали 2 мин при 95°C. После нагревания реакционную смесь запускали в капиллярный секвенатор 3500, Life Technologies.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился в пакете прикладных программ IBM SPSSv23 Statistics (США) и MedCalc, версия 18.2.1. (MedCalc Software, Бельгия).

Проверка соответствия распределения количественных признаков нормальному закону осуществлялась с использованием теста Шапиро–Уилка. Данные с асимметричным распределением анализировались с использованием методов непараметрической статистики. Описательная статистика параметров, приводимых далее в таблицах, представлена как медианы, первый и третий квартили (Me [Q1; Q3]); n — объем анализируемой подгруппы, p — достигнутый уровень статистической значимости. Сравнение двух независимых выборок для количественных параметров осуществлялось с использованием критерия Манна–Уитни (U-тест). Для оценки значимости качественных характеристик выборки использовался анализ таблиц сопряженности с применением критерия хи-квадрат (χ^2). Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$. Корреляцию клинических и лабораторных параметров со степенью тяжести коронавирусной инфекции определяли с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Пошаговый регрессионный анализ был проведен для проверки относительного вклада различных ковариат (независимых переменных) в тяжесть течения коронавирусной инфекции (зависимая переменная). Ковариаты были выбраны на основе однофакторного анализа ($p < 0,05$).

Сравнение генетических полиморфизмов пациентов проводили с использованием критерия χ^2 у пациентов с различной степенью тяжести инфекции.

Этическая экспертиза

В исследование были включены истории болезни пациентов, которые в период лечения в инфекционном стационаре ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» добровольно

в письменной форме выразили согласие на участие в данном исследовании и использование своей медицинской информации в научных целях. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», протокол № 6 от 30 апреля 2020 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены данные 173 пациентов (81 женщина, 92 мужчин), из них 144 пациента из группы среднетяжелого течения, 29 пациентов из группы тяжелого течения заболевания. Основные демографические характеристики пациентов и сопутствующие заболевания представлены в таблице 1. Средняя продолжительность госпитализации составила 12 ± 4 дней, в группе среднетяжелого течения — 12 ± 3 дней, в группе тяжелого течения — 13 ± 6 дней. По данным рентгенологического исследования (компьютерная томография, КТ) 1-я степень поражения легких диагностирована у 20 пациентов (11,5%), КТ2 — у 55 пациентов (31,7%), КТ3 — у 84 пациентов (48,5%), КТ4 — у 14 пациентов (8%). Основные клинические симптомы заболевания: кашель, одышка различной степени выраженности, гастроинтестинальные симптомы были отмечены у 29,5, 57 и 11,5 % пациентов соответственно.

Группы среднетяжелого и тяжелого течения достоверно различались по возрасту, $p = 0,027$. Не было выявлено статистически значимых различий по полу, индексу массы тела (ИМТ) и основным клиническим параметрам (АД, ЧСС) (табл. 1). В группе тяжелого течения отмечена тенденция к более высоким значениям ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), не достигавшая статистической значимости ($p = 0,086$) (см. табл. 1). Получены достоверные различия в уровне ЧДД ($p = 0,001$) и SpO_2 ($p = 0,001$), что определяется степенью тяжести заболевания.

Частота распространенности артериальной гипертензии ($p = 0,263$), сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,878$), заболеваний легких ($p = 0,080$) и онкологических заболеваний ($p = 0,072$) достоверно не различалась между группами среднетяжелого и тяжелого течения (см. табл. 1). В группе среднетяжелого течения было больше пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, чем в группе тяжелого течения ($p = 0,037$), что, по всей видимости, обусловлено значимо большим количеством пациентов в данной группе.

ССТ у пациентов с СД: из общего количества пациентов 35 имели СД 2 типа (20%). Инсулинотерапия в базальном или базис-болюсном режиме проводилась у 11 пациентов (6,3%), пероральная ССТ включала моноили комбинированную терапию препаратами метформина — у 17 (9,8%), сульфонилмочевины — у 2 (1,1%), ингибиторами дипептидилпептидазы-4 — у 6 (3,4%), ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа — у 2 пациентов (1,1%).

У пациентов с тяжелым течением заболевания отмечены достоверно более высокие значения глюкозы ($p = 0,008$), различия в уровне гликированного гемоглобина между группами не достигли статистической значимости ($p = 0,078$). Показатели воспалительных маркеров: лейкоцитов ($p = 0,005$), нейтрофилов ($p = 0,002$), АСТ ($p = 0,002$), ЛДГ ($p = 0,001$), IL-6 (0,002), D-димера ($p = 0,002$), С-реактивного белка ($p = 0,001$) и ферритина ($p = 0,025$) достоверно различались между группами (табл. 2).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19

Параметр	Общая (n=173) Me [Q1; Q3]	Среднее (n=144) Me [Q1; Q3]	Тяжелое (n=29) Me [Q1; Q3]	p*
Возраст	59 [48; 73]	58 [47; 71]	69 [54; 79]	0,027
Пол (м/ж)	92/81	79/65	13/16	
Вес, кг	85 [73;97]	85 [73; 96]	90 [73; 105]	0,209
ИМТ, кг/м ²	30 [26;34]	29 [25; 33]	32 [26; 37]	0,086
САД, мм рт.ст.	130 [120; 147]	130 [120; 145]	140 [122; 158]	0,099
ДАД, мм рт.ст.	82 [76; 90]	83 [76; 90]	80 [79; 90]	0,997
ЧСС в минуту	90 [78; 101]	89 [78; 100]	92 [81; 103]	0,337
ЧДД в минуту	22 [20; 28]	22 [20; 26]	28 [23; 32]	0,001
SpO ₂ , %	94 [91; 96]	94 [92; 97]	88 [83; 92]	0,001
Сопутствующие заболевания				
Артериальная гипертензия	85 (49,1%)	68 (47%)	17 (58%)	0,263**
ССЗ	34 (19,6%)	28 (19%)	6 (20,6%)	0,878**
Сахарный диабет	35 (20%)	25 (17%)	10 (3,4%)	0,037**
Ожирение	72 (41,6 %)	57 (39,5%)	15 (51,7%)	0,227**
Заболевания легких	14 (8%)	14 (9,7%)	0	0,080**
Онкология	4 (2,3%)	2 (1,4%)	2 (6,8%)	0,072**

* критерий Манна–Уитни (U-тест).

** критерий χ^2 .

Примечания: ИМТ — индекс массы тела, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — парциальное давление кислорода, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2. Сравнение пациентов среднетяжелого и тяжелого течения по лабораторным показателям

Параметр	Общая (n=173) Me [Q1; Q3]	Среднее (n=144) Me [Q1; Q3]	Тяжелое (n=29) Me [Q1; Q3]	p*
Глюкоза, моль/л	6,3 [5,7; 7,2]	6,1 [5,7; 7,0]	7,2 [6,1; 9,5]	0,008
Гликированный гемоглобин, %	6,2 [5,8; 6,7]	6,2 [5,8; 6,7]	6,4 [6,0; 7,8]	0,078
АСТ, Ед/л	33 [22; 45]	31 [21; 42]	46 [29; 62]	0,002
АЛТ, Ед/л	28 [18; 42]	28 [18; 40]	27 [21; 51]	0,205
ЛДГ, Ед/л	293 [235; 390]	282 [230; 360]	450 [313; 601]	0,001
IL-6, пг/мл	14,7 [5,36; 45,1]	12,1 [4,7; 37,2]	45,4 [14,1; 78,5]	0,002
Креатинин, мкмоль/л	79 [67; 95]	79 [66; 93]	80 [68; 95]	0,670
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84 [63; 97]	86 [65; 98]	74 [56; 92]	0,125
Лейкоциты	6,5 [4,7; 8,5]	6,2 [4,6; 8,2]	8,1 [5,9; 10,1]	0,005
Нейтрофилы $\times 10^9$	4,6 [3,0; 6,7]	4,2 [2,9; 6,2]	6,5 [4,2; 8,5]	0,002
Лимфоциты $\times 10^9$	1,1 [0,7; 1,4]	1,1 [0,7; 1,4]	1,1 [0,8; 1,4]	0,921
Гемоглобин, г/л	135 [125; 147]	135 [126; 147]	136 [122; 148]	0,876
Гематокрит, %	41 [37; 44]	41 [37; 44]	40 [37; 43]	0,816
Тромбоциты $\times 10^9$	202 [162; 262]	202 [162; 259]	206 [165; 303]	0,401
СОЭ, мм/ч	35 [25; 50]	34 [25; 49]	42 [23; 53]	0,363
D-димер, нг/мл	264,5 [178,7; 514,2]	242 [165; 417]	420 [231; 1383]	0,002
Ферритин, нг/мл	452,0 [245,5; 908,0]	441 [228; 868]	803 [326; 1059]	0,025
СРБ, мг/л	67 [31; 140]	61 [28; 111]	170 [62; 232]	0,001

* критерий Манн-Уитни (U-тест)

Примечания: АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, IL-6 — интерлейкин-6, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

Тяжесть заболевания увеличивалась с возрастом и коррелировала с клиническими (ЧДД, SpO_2) и лабораторными показателями — уровнем глюкозы крови и воспалительными маркерами (лейкоциты, нейтрофилы, АСТ, ЛДГ, IL-6, D-димер, СРБ, ферритин) (табл. 3, 4).

Анализ влияния компонентов РАС, полиморфизма гена ACE2 и терапии блокаторами РАС на тяжесть проявлений COVID-19.

Предшествующая развитию COVID-19 терапия блокаторами РАС включала иАПФ (эналаприл, периндоприл, лизиноприл, рамиприл) — у 35 пациентов (20%) и БРА (лозартан, валсартан, телмисартан, кандесартан) — у 15 пациентов (8,6%), кроме того, пациенты получали бета-блокаторы — 37 (21%), блокаторы кальциевых каналов — 8 (4,6%), диуретики — 19 (11%), статины — 12 (6,9%), антитромбоцитарную терапию — 22 (12,7%) пациента.

Между группами среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 не было выявлено статистически значимых различий в соотношении пациентов, получающих блокаторы РАС: $\chi^2=0,208$, $p=0,648$ для иАПФ и $\chi^2=1,15$, $p=0,283$ для БРА соответственно. Терапия блокаторами РАС не оказывала влияния на тяжесть течения коронавирусной инфекции по показателю ОШ (рис. 1).

При сравнении пациентов по уровню компонентов РАС не было выявлено статистически значимых различий как в целом между группами среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19, так и при гендерном распределении показателей компонентов РАС (табл. 5, 6).

На основании полученных данных был выполнен регрессионный анализ с оценкой вероятности варианта течения инфекции в зависимости от исследованных факторов по отношению шансов (ОШ): уровень компонентов РАС не влиял на тяжесть течения коронавирусной инфекции (рис. 1).

Таблица 3. Корреляция клинико-лабораторных параметров со степенью тяжести инфекции

Параметр	r^*	p
Возраст, лет	0,17	0,026
ЧДД в минуту	0,33	<0,001
SpO_2 , %	-0,39	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	0,20	0,008
Лейкоциты	0,21	0,004
Нейтрофилы	0,24	0,002
АСТ, Ед/л	0,24	0,002
ЛДГ, Ед/л	0,33	<0,001
IL-6, пг/мл	0,26	0,002
D-димер, нг/мл	0,24	0,002
СРБ, мг/л	0,32	<0,001
Ферритин, нг/мл	0,17	0,025

* коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Примечания: ЧДД — частота дыхательных движений, SpO_2 — парциальное давление кислорода, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, IL-6 — интерлейкин 6, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 4. Оценка влияния клинико-лабораторных данных на тяжесть инфекции, определенная методом бинарной логистической регрессии

Параметр	ОШ (95% ДИ)	p
ЧДД в минуту	1,07 (1,03–1,18)	0,002
SpO_2 , %	0,89 (0,83–0,96)	0,004
Глюкоза, ммоль/л	1,14 (1,01–1,30)	0,034
Лейкоциты	0,71 (0,43–1,14)	0,185
Нейтрофилы	1,66 (0,95–2,90)	0,074
АСТ, Ед/л	0,99 (0,97–1,00)	0,281
ЛДГ, Ед/л	1,00 (1,00–1,01)	0,001
ИЛ-6, пг/мл	1,00 (0,99–1,00)	0,330
D-димер, нг/мл	1,00 (1,00–1,00)	0,325
СРБ, мг/л	1,00 (1,00–1,01)	0,001
Ферритин, нг/мл	1,00 (1,00–1,00)	0,342

Примечания: ЧДД — частота дыхательных движений, SpO_2 — парциальное давление кислорода, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, IL-6 — интерлейкин 6, СРБ — С-реактивный белок.

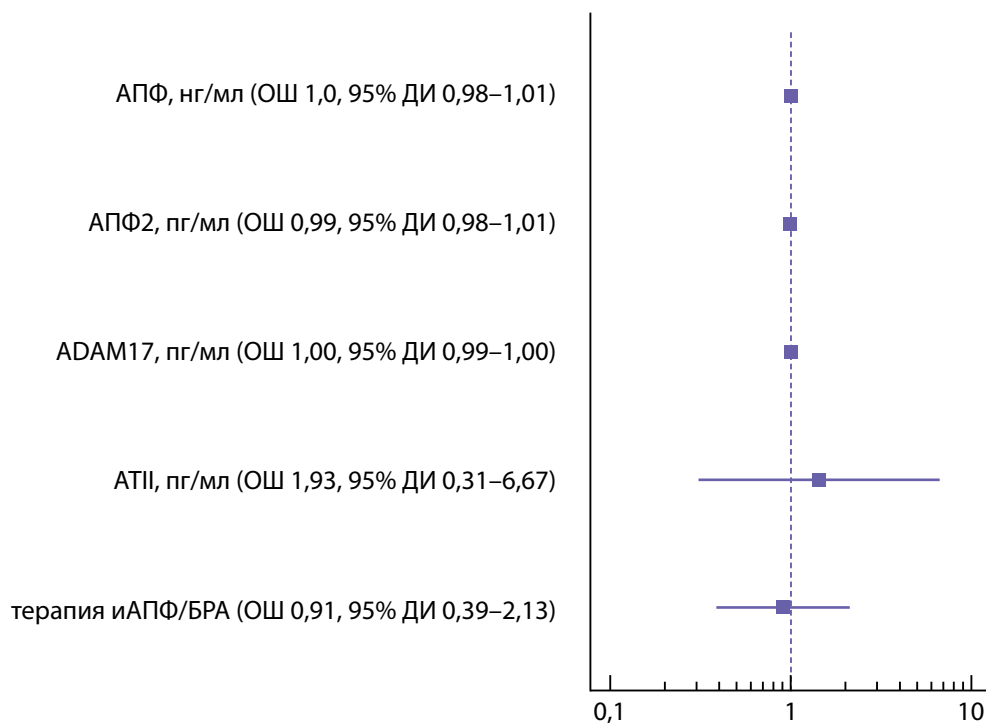


Рисунок 1. Оценка влияния уровня компонентов РАС в крови и предшествующей терапии иАПФ/БРА до развития инфекции на тяжесть течения COVID-19 (ОШ, 95% ДИ).

Таблица 5. Уровни исследуемых компонентов РАС у пациентов среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19

Параметр	Общая (n=173) Me [Q1; Q3]	Среднее (n=144) Me [Q1; Q3]	Тяжелое (n=29) Me [Q1; Q3]	p*
АПФ, нг/мл	154,6 [110,7; 211,1]	158,4 [109,7; 214,6]	143,9 [111,5; 195,4]	0,544
Ангиотензин II, пг/мл	0,16 [0,11; 0,29]	0,15 [0,11; 0,26]	0,20 [0,10; 0,37]	0,054
ADAM17, пг/мл	101,8 [67,2; 185,0]	101,8 [67,2; 186,6]	103,4 [66,9; 166,2]	0,836
АПФ2, пг/мл	26,7 [13,6; 94,5]	27,4 [13,0; 94,6]	19,7 [14,3; 94,7]	1,0

* Критерий Манна–Уитни (U-тест).

Примечания: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ADAM17 — дезинтегрин и металлопротеиназа, АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа.

Таблица 6. Уровни исследуемых компонентов РАС у пациентов среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 в зависимости от пола (муж./жен.)

Параметр	Мужчины		Женщины	
	среднее (n=79) Me [Q1; Q3]	тяжелое (n=13) Me [Q1; Q3]	среднее (n=65) Me [Q1; Q3]	тяжелое (n=16) Me [Q1; Q3]
АПФ, нг/мл	143,7 [103,1; 189,9]	147,9 [101,9; 197,7]	155,2 [113,1; 242,7]	147,9 [101,9; 197,7]
	p=0,695		p=0,873	
Ангиотензин II, пг/мл	0,14 [0,10; 0,30]	0,14 [0,08; 0,21]	0,10 [0,12; 0,25]	0,22 [0,11; 0,61]
	p=0,726		p=0,196	
ADAM17, пг/мл	124,2 [62,6; 184,2]	91,2 [71,2; 238,8]	108,4 [67,2; 210,2]	91,2 [57,6; 133,3]
	p=0,824		p=0,150	
АПФ2, пг/мл	25,6 [6,7; 38,7]	54,7 [13,0; 153,0]	32,5 [17,0; 95,3]	33,6 [17,4; 77,0]
	p=0,512		p=0,937	

* Критерий Манна–Уитни (U-тест).

Примечания: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ADAM17 — дезинтегрин и металлопротеиназа, АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа.

Таблица 7. Распределение генотипов полиморфизма rs2106809 гена ACE2 в соответствии со степенью тяжести COVID-19

SNP	Пол	Генотип	Течение заболевания		χ^2	p
			Среднее, n (%)	Тяжелое, n (%)		
rs2106809	женский	AA	50 (76,9)	8 (50)	5,28	0,071
		AG	13 (20)	6 (37,5)		
		GG	2 (3)	2 (12,5)		
	мужской	AA	62 (78,5)	12 (92,3)	1,35	0,244
		GG	17 (21,5)	1 (7,6)		
		AG	-	-		

Распределение генотипов rs2106809 полиморфизма гена ACE2 в соответствии со степенью тяжести инфекции представлено в таблице 7. Полиморфизм rs2106809 у женщин и мужчин проанализирован отдельно, поскольку ген ACE2 расположен на X-хромосоме. Установлено, что распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs2106809 гена ACE2 не различалось между группами в зависимости от тяжести заболевания для обоих полов ($\chi^2=1,35$, $p=0,071$ у мужчин, $\chi^2=5,28$, $p=0,244$ у женщин; табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Степень экспрессии АПФ2 в различных клетках и тканях, опосредованная возрастом, хроническими заболеваниями, фармакологической терапией может быть критическим фактором, определяющим восприимчивость организма к инфицированию и предрасположенность к более тяжелому течению заболевания. Результаты эпидемиологических исследований и метаанализов свидетельствуют о риске более тяжелого течения COVID-19 у мужчин старше 60 лет с хроническими заболеваниями, преимущественно артериальной гипертензией (21,1%), сахарным диабетом (9,7%) и кардиоваскулярной патологией (8,4%) [11]. Наше исследование также подтверждает предыдущие сообщения о наличии независимой связи возраста с тяжестью течения COVID-19. Однако достоверных гендерных различий между группами среднетяжелого и тяжелого течения заболевания и увеличения частоты коморбидных состояний в группе тяжелого течения заболевания выявлено не было. Более высокая степень экспрессии АПФ2 у молодых людей (количество рецепторов АПФ2 с возрастом снижается во всех тканях), у женщин по сравнению с мужчинами несколько противоречит сложившемуся «паттерну» о преимущественно тяжелом течении заболевания у пожилых мужчин и заставляет предположить, что уровень экспрессии АПФ2 не является ключевым фактором, определяющим прогноз пациентов с COVID-19. Одним из объяснений этого парадокса могут быть посттрансляционные изменения, регулирующие уровень белка и баланс его мембраносвязанной и растворимой форм [2]. Показано, что АПФ2 может подвергаться ADAM17 опосредованному «отщеплению» от эндотелиальных клеток, что приводит к высвобождению эктодомена с каталитической и биологической активностью в циркуляцию, усиливающему провоспалительный ответ [12]. Таким образом, более тяжелое течение коронавирусной инфекции у пожилых

пациентов с хроническими заболеваниями может быть обусловлено изменением активности АПФ2 и его рецепторов, еще более усугубляющим имеющиеся негативные патофизиологические изменения.

Плохой гликемический контроль и ожирение также являются серьезными факторами риска тяжелого течения заболевания, положительно коррелируя с госпитализацией и потребностью в механической вентиляции легких [13]. По данным нашего исследования, у пациентов в группе тяжелого течения заболевания отмечена тенденция к более высоким значениям ИМТ и показателям гликемии. Отсутствие статистически значимых различий в уровне ИМТ и гликированного гемоглобина, вероятно, обусловлено небольшим размером выборки и отсутствием контрольной группы с легким течением заболевания.

В нашем исследовании не выявлено достоверных различий в уровнях именно циркулирующих компонентов РАС (АПФ, АПФ2, ангиотензина II, ADAM17) в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции. Однако необходимо учитывать различия не только в сывороточном уровне АПФ2, но и тканевом, включая эндотелий сосудов, внутрипочечные сосуды, почечный тубулярный эпителий, который, безусловно, также может значимо различаться у пациентов, непосредственно влияя на уровень АТ (1–7) в тканях [14].

Ген ACE2 находится на X-хромосоме. Для большинства генов, располагающихся на X-хромосоме, разница в количестве копий X между женским XX и мужским XY набором хромосом уравнивается дозовой компенсацией генов с формированием транскрипционно молчащей одной из двух X-хромосом у женщин на ранних стадиях эмбрионального развития. Однако показано, что ген ACE2 относится к классу «убегающих генов», поскольку расположен в Xp22.2-области, где гены могут избежать X-инактивации. Более того, хромосомная инактивация гена ACE2 имеет гетерогенный тканезависимый характер, что может приводить к фенотипическому разнообразию и различиям между полами [15]. У женщин рецептор, связывающий домен SARS-CoV-2, может распознавать АПФ2, экспрессируемый любой из двух хромосом, но не может идеально связываться с теми же последовательностями, экспрессируемыми на второй хромосоме, что теоретически позволяет несвязанному АПФ2 катализировать расщепление ангиотензина II до АТ (1–7), уменьшая таким образом неконтролируемое повреждение легких. Функциональные полиморфизмы, определяющие экспрессию гена ACE2, также могут быть ассоциированы с большим количеством мембрано-сцепленных вирусных связывающих участков,

повышающих предрасположенность к инфекции. Таким образом, риск тяжелого течения может повышаться у мужчин, являющихся носителями неблагоприятных полиморфных вариантов, ввиду наличия только одной копии X-сцепленного гена *ACE2*. Также имеются предположения, что rs2106809 полиморфизм гена *ACE2* может приводить к снижению сывороточного уровня АПФ2, что, учитывая двойной эффект в отношении гипертонии и противовирусной активности, может частично объяснять частоту гипертонии (58%) у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [16]. Результаты нашего исследования не выявили гендерных различий и взаимосвязи между распределением rs2106809 полиморфизма гена *ACE2* и тяжестью коронавирусной инфекции. Эта гипотеза, а также связь других полиморфизмов rs2285666 гена *ACE2* и I/D гена *ACE* также не была подтверждена в работе S. Karakas и соавт. [17].

Существуют различные гипотезы о возможных патофизиологических механизмах влияния терапии иАПФ/БРА на течение коронавирусной инфекции. Согласно одной из них, ингибирование АПФ приводит к снижению уровня АТ I, что по механизму отрицательной обратной связи в конечном итоге ведет к увеличению количества рецепторов АПФ2 и, как следствие, увеличению мест связывания SARS-CoV-2, повышая риск инфицирования. Однако результаты исследования P. Zhang и соавт. показали, что смертность среди госпитализированных пациентов с гипертонией, получавших терапию иАПФ/БРА, составила 3,7% по сравнению с 9,8% пациентов с гипертонией без соответствующей терапии [18]. Ряд исследователей полагают, что применение ингибиторов РАС, напротив, может приводить к повышению уровня растворимого АПФ2, способного оказывать нейтрализующее действие при связывании с Fc-фрагментом антител, тем самым ограничивая инфекцию SARS-Cov-2 [19]. По данным нашего исследования не выявлено ассоциации и увеличения риска тяжелого течения заболевания у пациентов, получавших антигипертензивную терапию блокаторами РАС. Согласно данным Всероссийского ретроспективного исследования пациентов с СД и COVID-19, прием антигипертензивной терапии иАПФ/БРА на доинфекционном этапе не влиял на тяжесть течения заболевания, более того, выявлена тенденция к снижению риска летального исхода [20].

Ряд клинических сообществ, включая Американскую кардиологическую ассоциацию (AHA), Американский кардиологический колледж (ACC), Американское общество по сердечной недостаточности (HFSA) и Европейское общество кардиологов и артериальной гипертензии (ESC/ESH), настоятельно не рекомендуют отменять терапию блокаторами РАС (иАПФ/БРА) при COVID-19 при отсутствии четких клинических доказательств их вреда.

Ограничения исследования

Одними из основных ограничений нашего исследования являются поперечный дизайн со сплошным набором пациентов, отсутствие контрольной группы и небольшой размер выборки, особенно в группе тяжелого течения COVID-19, что могло повлиять на отсутствие условий для выявления статистически значимых различий в уровне компонентов РАС и распределении генотипов полиморфизма rs2106809 гена *ACE2*, о чем свидетельствует ши-

рокий ДИ для ряда изученных компонентов. Отсутствие влияния предшествующей терапии блокаторами РАС могло быть также обусловлено небольшим процентом пациентов, получавших ее до развития заболевания. Также в работе не оценивался уровень АТ 1–7 — компонента контррегуляторной оси, дисбаланс синтеза которого мог влиять на тяжесть течения заболевания.

Направления дальнейших исследований

Результаты нашего исследования могут направить текущие исследования в области изучения генетических особенностей течения коронавирусной инфекции для определения других генов-кандидатов, полиморфных вариантов в более крупных исследованиях. Также необходимо учитывать, что, несмотря на минимальное функциональное влияние отдельных полиморфизмов, они могут находиться в тесном взаимодействии с рядом других полиморфизмов, формирующих гаплотип, непосредственно влияющий на экспрессию гена. Кроме того, по-прежнему все больше данных о влиянии эпигенетических механизмов, таких как метилирование ДНК, гистоновые модификации, на экспрессию генов. Дальнейший поиск генетических закономерностей в формировании иммунного ответа, определяющего особенности клинического течения заболевания, позволит стратифицировать людей по степени риска и определять приоритетность защиты тех, кто нуждается в превентивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индивидуальные различия в клинических проявлениях и исходах коронавирусной инфекции могут быть обусловлены как особенностями врожденного или адаптивного иммунитета, так и эпигенетическими изменениями экспрессии гена рецептора *ACE2*, полиморфизмами других генов, оказывающих влияние на патогенез COVID-19 (провоспалительные цитокины, факторы коагуляции и т.д.). В нашем исследовании гипотеза о влиянии активации компонентов РАС (АПФ, АПФ2, АТ II, ADAM17) и полиморфизма гена *ACE2* на тяжесть течения COVID-19 не подтвердилась. Степень тяжести клинических проявлений COVID-19 значимо коррелировала с уровнем стандартных воспалительных маркеров, что указывает на общие принципы течения инфекции как системного воспаления вне зависимости от генетического и функционального статуса РАС.

Негенетические детерминанты, определяющие гендерные различия в тяжести течения заболевания, могут включать как различия в частоте курения, так и особенности регуляции иммунной системы половыми гормонами или половые различия в регуляции РАС. Взаимосвязь между полом и прогнозом заболевания также требует верификации. Таким образом, перспективным представляется дальнейшее изучение совместного влияния различных полиморфных вариантов генов компонентов РАС и других систем, которые могут определять гендерные и этнические особенности течения заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Сравнительный анализ стандартных лабораторных маркеров тяжести течения COVID-19 выполнен

в рамках исследования по государственному заданию Минздрава России 122012100183-1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. Компания ООО «КРКА ФАРМА» не принимала участия в сборе, анализе и интерпретации полученных данных.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании ООО «КРКА ФАРМА» за помощь в реализации исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Walls AC, Park Y-J, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Викулова О.К., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Шестакова М.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 242-249. [Vikulova OK, Zuraeva ZT, Nikankina LV, Shestakova MV. The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2020;23(3):242-249. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12501>
- Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev*. 2000;52(1):11-34.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292(1):C82-C97. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2006>
- Xie X, Chen J, Wang X, et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166-2171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.038>
- Rice GI, Jones AL, Grant PJ, et al. Circulating activities of angiotensin-converting enzyme, its homolog, angiotensin-converting enzyme 2, and neprilysin in a family study. *Hypertension*. 2006;48(5):914-920. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000244543.91937.79>
- Lu N, Yang Y, Wang Y, et al. ACE2 gene polymorphism and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 11,051 subjects. *Mol Biol Rep*. 2012;39(6):6581-6589. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1487-1>
- Chen YY, Zhang P, Zhou XM, et al. Relationship between genetic variants of ACE2 gene and circulating levels of ACE2 and its metabolites. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(2):189-195. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12625>
- Danser AHJ, Epstein M, Battie D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: At present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*. 2020;75(6):1382-1385. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.120.15082>
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). [Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19).] (In Russ.)]. Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf. Ссылка активна на 25.11.2022.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94(2):91-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol*. 2014;88(2):1293-1307. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.02202-13>
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-1515. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
- Liu D, Chen Y, Zhang P, et al. Association between circulating levels of ACE2-Ang-(1-7)-MAS axis and ACE2 gene polymorphisms in hypertensive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3876. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003876>
- Tukiainen T, Villani AC, Yen A, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):244-248. doi: <https://doi.org/10.1038/nature24265>
- Chen F, Zhang Y, Li X, et al. The impact of ACE2 polymorphisms on COVID-19 disease: susceptibility, severity, and therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11(8):1500-1515. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.753721>
- Karakas Çelik S, Çakmak Genç G, Pişkin N, et al. Polymorphisms of ACE (I/D) and ACE2 receptor gene (Rs2106809, Rs2285666) are not related to the clinical course of COVID-19: A case study. *J Med Virol*. 2021;93(10):5947-5952. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.27160>
- Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-1681. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-454. doi: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Анализ рисков летальности 337 991 пациентов с сахарным диабетом, перенесших COVID-19, за период 2020-2022: всероссийское ретроспективное исследование // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 470-483. [Mokrysheva NG, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Analysis of risk factors for COVID-19-related fatal outcome in 337991 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2020–2022 years: Russian nationwide retrospective study. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):470-483. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12954>

Рукопись получена: 01.03.2023. Одобрена к публикации: 19.04.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зураева Замира Тотразовна**, к.м.н. [Zamira T. Zuraeva, PhD], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>; SPIN-код: 6002-0455; e-mail: zuraeva_zamira@mail.ru

Викулова Ольга Константиновна, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; SPIN-код: 9790-2665; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Мальшева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; SPIN-код: 5793-2550; e-mail: natalya.m@list.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; SPIN-код: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Зайцева Наталья Владиславовна, к.м.н. [Natalia V. Zaytceva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-5594>;

SPIN-код: 8894-8815; e-mail: nata.zaec@gmail.com

Сухарева Ольга Юрьевна, к.м.н. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>;

SPIN-код: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; SPIN-код: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; SPIN-код: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Зураева З.Т., Викулова О.К., Малышева Н.М., Никанкина Л.В., Зайцева Н.В., Сухарева О.Ю., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Влияние компонентов ренин-ангиотензиновой системы, полиморфизма rs2106809 гена *ACE2* и терапии блокаторами РАС на тяжесть течения COVID-19 // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 21-31. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13274>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zuraeva ZT, Vikulova OK, Malysheva NM, Nikankina LV, Zaytceva NV, Sukhareva OY, Shamhalova MS, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Effect of components of the renin-angiotensin system, rs2106809 polymorphism of the *ACE2* gene, and therapy with RAS blockers on the severity of COVID-19. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):21-31. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13274>

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПРЕТИБИАЛЬНОЙ МИКСЕДЕМЫ НА ОСНОВЕ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ ПРЕДНИЗОЛОНОМ И ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОСТИМУЛЯЦИИ (FREMS-ТЕРАПИИ) У ПАЦИЕНТКИ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА И ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ



© М.А. Перепелова^{1*}, Е.Л. Зайцева¹, Е.Г. Бессмертная¹, Я.О. Груша², Н.Ю. Свириденко¹, Г.Р. Галстян¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова, Москва, Россия

Болезнь Грейвса (БГ) относится к актуальным проблемам современной эндокринологии, характеризуется высокой частотой, полисистемным поражением организма, неуклонно прогрессирующим течением, диагностическими сложностями, высокой степенью инвалидизации, нередко — резистентностью к терапии. К проявлениям заболевания относят: синдром тиреотоксикоза с нарушением обмена липидов, углеводов, активацией полиорганной патологии в виде эндокринной офтальмопатии (ЭОП), претибиальной микседемы, сердечно-сосудистой недостаточности, акропатии, поражений нервной, костно-суставной системы, а также другие нарушения. Развитие полиорганной патологии может иметь разную последовательность, разные временные промежутки и разную степень выраженности. Любые разработки в направлении уточнения этиопатогенетических, клинико-диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий представляют несомненную значимость. Нами представлен клинический случай БГ, ЭОП и претибиальной микседемы, при котором был апробирован комплексный подход в тактике лечения претибиальной микседемы (комбинация пульс-терапии преднизолоном и электронеуромыостимуляции — FREMS-терапии), в результате которого были получены положительные результаты в течение короткого времени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Грейвса; претибиальная микседема; эндокринная офтальмопатия; электронеуромыостимуляция (FREMS-терапия).

AN INTEGRATED APPROACH TO THE TREATMENT OF PRETIBIAL MYXEDEMA BASED ON PULSE THERAPY WITH PREDNISOLONE AND ELECTRICAL NEUROMYOSTIMULATION (FREMS-THERAPY) IN A PATIENT WITH GRAVES' DISEASE AND THYROID EYE DISEASE

© Margarita A. Perepelova^{1*}, Ekaterina L. Zaitseva¹, Elena G. Bessmertnaya¹, Yaroslav O. Grusha², Natalia Y. Sviridenko¹, Gagik R. Galstyan¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Graves' disease (GD) is one of the urgent problems of modern endocrinology, characterized by a high frequency, polysystemic damage to the body, a steadily progressive course, diagnostic difficulties, a high degree of disability and often resistance to therapy. The manifestations of the disease include: thyrotoxicosis syndrome with impaired lipid and carbohydrate metabolism, and activation of multiple organ pathology in the form of thyroid eye disease (TED), pretibial myxedema, cardiovascular insufficiency, acropathy, lesions of the nervous, osteoarticular system, and other lesions. The development of multiple organ pathology can have a different sequence, different time intervals and different degrees of severity. Any developments in the direction of clarifying the etiopathogenetic, clinical diagnostic and treatment-rehabilitation measures are of undoubted significance. We present a clinical case of GD, TED and pretibial myxedema, in which an integrated approach was tested in the tactics of treating pretibial myxedema (a combination of pulse therapy with prednisolone and FREMS-therapy), as a result of which positive results were obtained within a short time.

KEYWORDS: Graves' disease; pretibial myxedema; thyroid eye disease; electrical neuromyostimulation (FREMS-therapy).

АКТУАЛЬНОСТЬ

Претибиальная микседема — редкое проявление аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) на фоне ее гипо- или гиперфункции, нередко сопряженное с эндокринной офтальмопатией (ЭОП) [1]. Патогенез заболевания до конца не изучен. Считается, что стимуляция фибробластов кожи цитокинами, продуцируемыми лимфоцитами, увеличивает объем матрикса в соеди-

нительной ткани, что приводит к сдавлению лимфатических сосудов и появлению отека. Коллагеновые тяжи в соединительной ткани распадаются и фрагментируются, что провоцирует лимфоцитарную инфильтрацию дермы. Муциновые инфильтраты, разделяющие коллагеновые волокна, и накопление кислых мукополисахаридов приводят к задержке воды и соли [2]. Длительное аутоиммунное воздействие может привести к тяжелому течению патологии с последующей инвалидизацией [3].



Частота развития патологии не превышает 4,5%, вследствие этого крупные рандомизированные исследования с оценкой различных методов лечения этого состояния отсутствуют. Ранее были описаны клинические случаи с описанием различной тактики ведения пациентов с претибиальной микседемой: терапия гиалуронидазой, глюкокортикоидами (ГК), тепротумабом и т.д. [4].

В данной статье проведен анализ клинического случая с проявлениями стойкой и выраженной претибиальной микседемы, а также комплексного подхода к коррекции кожных нарушений на основе применения пульс-терапии преднизолоном в сочетании с FREMS-терапией (англ. frequency rhythmic electrical modulation system).

Данный метод применяется для лечения болевой формы дистальной полинейропатии, хронической венозной недостаточности, имеются данные о лечении трофических язв нижних конечностей, также описан клинический случай успешного применения при нейролипоматозе (болезни Беркума) [5]. FREMS-терапия включает генерирование биосовместимых электрических сигналов с помощью компьютеризированных нейростимуляторов и их воздействие через чрескожные электроды. Высокое отрицательное напряжение позволяет осуществлять деполяризацию клеточной мембраны и открывает ионные каналы, реагируя физиологический ответ и стимулируя восстановление естественного гомеостаза клетки. За счет данных эффектов достигается усиление локального кровотока (в том числе за счет повышения экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)) [6], уменьшение межтканевого отека [7].

У данной пациентки FREMS-терапия была назначена эмпирически, на основании имеющихся данных об эффективности и безопасности при лечении трофических язв голени и других патологий нижних конечностей [8–10].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка А., 66 лет, поступила в отдел терапевтической эндокринологии с жалобами на правосторонний экзофтальм, бинокулярную диплопию, ретробульбарные боли, покраснение и отек голеней.

Из анамнеза известно, что в 2006 г. выявлена БГ. Иницирована терапия тиреостатиками в различных дозировках, при попытке отмены препарата — рецидив. В 2011 г. выполнена субтотальная резекция ЩЖ, назначена заместительная терапия левотироксином натрия.

С 2016 г. стала отмечать ухудшение зрения, с ноября 2017 г. появились периорбитальные отеки, двоение. Проводились парабульбарные инъекции дексаметазона № 10, дипроспана № 4 (апрель–май 2018 г.), терапия пероральными ГК с незначительным положительным эффектом. При обследовании в марте 2018 г. проведено УЗИ ЩЖ — выявлена остаточная ткань обеих долей, справа — 10×8,5 мм, слева 8×11 мм. По данным лабораторных анализов от 15.03.2018 г.: свободный тироксин (св. Т4) — 15,2 пмоль/л (9–20), свободный трийодтиронин (св. Т3) — 4,1 пмоль/л (2,5–5,5), тиреотропный гормон (ТТГ) — 0,536 мЕд/л (0,4–4,0), антитела к рецептору ТТГ — 14,6 Ед/л (0–1,5), антитела к тиреопероксидазе (ТПО) — 17 Ед/мл (0–34) на фоне приема 88 мкг левотироксина натрия.

С июня по август 2018 г. в связи с выраженной активностью ЭОП (CAS=6 по шкале клинической активности

EUGOGO) [11], экзофтальмом, ограничением подвижности глаз, снижением остроты зрения проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 9500 мг с непродолжительным эффектом. По данным лабораторных анализов от 08.06.2018 г.: св. Т4 — 15,5 пмоль/л (9–20), св. Т3 — 3,53 пмоль/л (2,5–5,5), ТТГ — 0,215 мМЕ/л (0,25–3,5), антитела к рецептору ТТГ — 7,24 МЕ/л (0–1,75) на фоне приема 88 мкг левотироксина натрия. В сентябре 2018 г. бросила курить.

В октябре 2018 г. после отмены метилпреднизолона отмечена значительная отрицательная динамика. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлен синдром вершины орбиты, или «апикального сгущения», когда глазодвигательные мышцы сдавливают зрительный нерв (рис. 1, А, В). При обследовании в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» поставлен диагноз: ЭОП крайне тяжелой степени, оптическая нейропатия с двух сторон, рестриктивное вертикальное косоглазие с горизонтальным компонентом. Бинокулярное двоение. Гипертропия слева. Эзотропия слева.

В связи с резистентностью к лечению ГК и двусторонней оптической нейропатией в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» в октябре и ноябре 2018 г. были выполнены последовательно глубокая латеральная и медиальная (эндонозальная трансэктомиальная) декомпрессия левой и правой орбиты. После операций достигнута четкая положительная динамика по зрительным функциям: повышение остроты зрения с 0,7 до 1,0; данным компьютерной периметрии и параметрам цветового зрения. В наиболее тяжелых случаях оптической нейропатии при больших мышцах эффективен максимальный объем декомпрессии — 2,5 стенок [12]. На МСКТ после операций на орбитах отмечается адекватное увеличение объема костной орбиты в задней части, необходимое при апикальном синдроме (рис. 2, А, В). В дальнейшем, последовательно до апреля 2019 г., выполнены: коррекция вертикально-горизонтального косоглазия и коррекция ретракции век с хорошим эффектом.

В сентябре 2019 г. происходит увеличение аксиальной проминенции правого глаза на 2 мм и возобновление бинокулярного двоения. В связи с чем проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 1500 мг) с некоторой положительной динамикой. Признаков оптической нейропатии на этом сроке отмечено не было.

Зимой 2020 г. стала отмечать локальный отек и гиперемию голеней. Неоднократно обращалась к дерматовенерологу, эндокринологу, ревматологу по месту жительства. Верифицировать точный диагноз не удалось. Проводились различная терапия (десенсибилизирующие средства, ангиопротекторы, антибактериальные препараты) и местное лечение (топические ГК, смягчающие средства), без эффекта.

В октябре 2021 г. с диагнозом «первичный гипотиреоз в исходе субтотальной резекции ЩЖ по поводу БГ, медикаментозная компенсация, ЭОП тяжелой степени, неактивная фаза (CAS=1), вторичное косоглазие», пациентка была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При осмотре в отделении: эутиреоидное состояние, незначительный отек век, острота зрения OD=1, OS=0,9, экзофтальмометрия OD=20, OS=17, ретракция верхнего века справа, движения глазных яблок ограничены вверх и влево. МСКТ орбит — картина экзофтальма, утолщения глазодвигательных мышц,

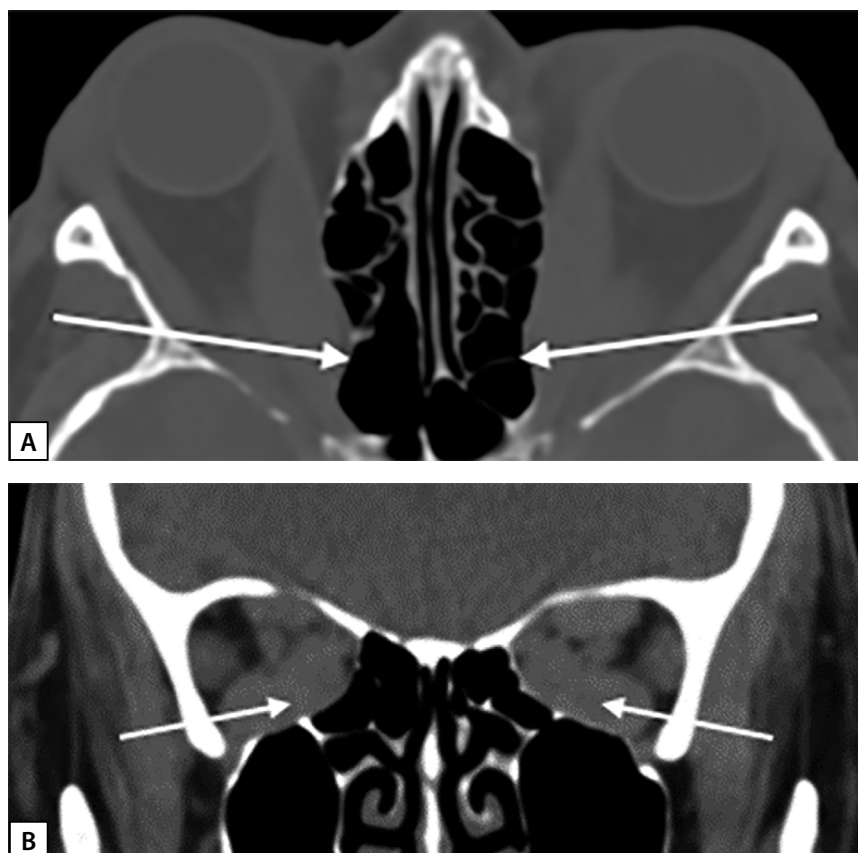


Рисунок 1. МСКТ орбит пациентки А.: А — увеличение медиальных прямых мышц. Деформация медиальной стенки в задней части, больше выраженная справа (аксиальная проекция), белые стрелки; В — апикальный синдром. Увеличение медиальных, нижних и верхних прямых мышц (корональная проекция), белые стрелки.

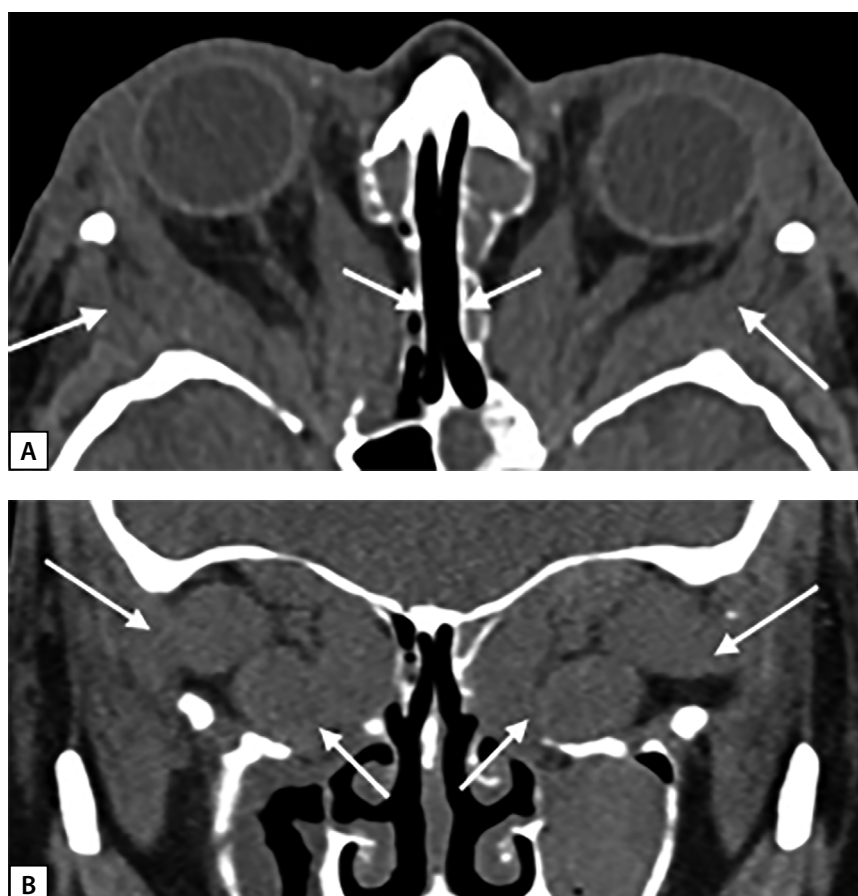


Рисунок 2. МСКТ орбит через 1 месяц после глубокой латеральной и медиальной декомпрессии: А — смещение увеличенных прямых мышц в сформированные костные окна (аксиальная проекция), белые стрелки; В — экспансия мягкотканых структур, прежде всего мышц за пределы резецированных наружной, медиальной и внутренней части нижней стенки орбиты (корональная проекция), белые стрелки.

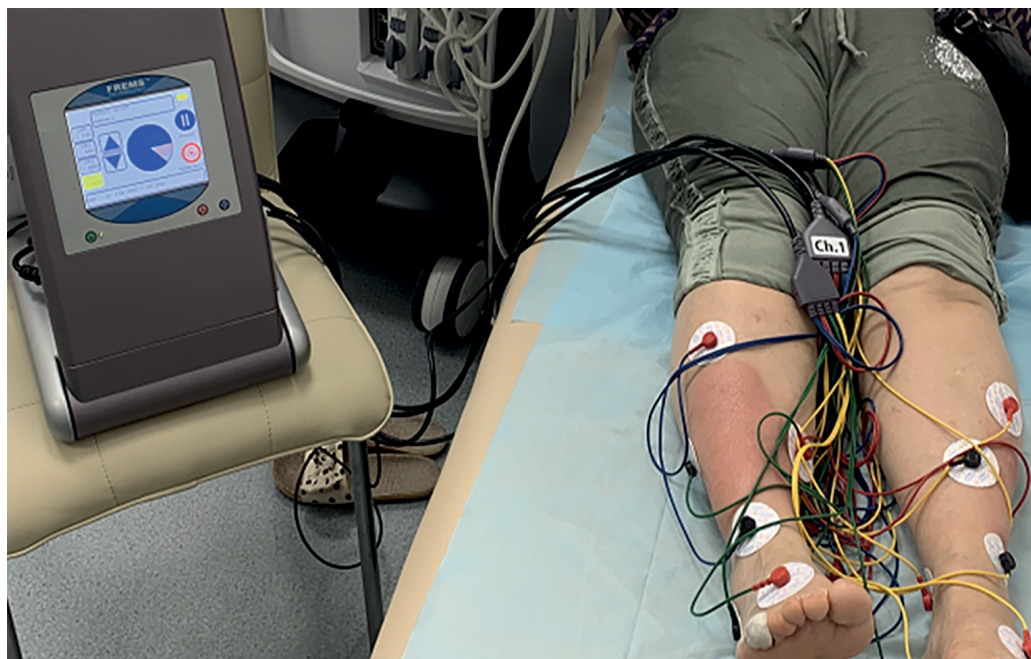


Рисунок 3. FREMS-терапия с помощью аппарата Aptiva (Lorenz Lifetech, Ozzano Dell'emilia). Представлена техника наложения электродов.

жировой трансформации мышц. Пациентка осмотрена офтальмологом: ЭОП тяжелой степени, неактивная фаза, состояние после костной декомпрессии. Оперированное вторичное косоглазие. Артифакция. Невус радужки.

При осмотре нижних конечностей: кожа голеней и стоп уплотнена, в складку не собирается, при пальпации безболезненна, при надавливании ямки не остается. Цвет очага на левой голени розовый с четкими границами на передней поверхности и менее крупный очаг на задней поверхности бледно-розового цвета, на правой голени 2 очага на передней поверхности бледно-розового цвета с четкими границами.

В анализах: ТТГ 2,82 мМЕ/л (норма 0,25–3,5 мМЕ/л) на фоне приема 75 мкг левотироксина натрия, антитела к рецептору ТТГ 33,6 МЕ/л. При УЗИ ЩЖ выявлена остаточная ткань обеих долей, справа 10×8,5 мм, слева 8×11 мм.

При УЗИ мягких тканей нижних конечностей в средней трети правой голени по передней поверхности в зоне претибиальной дерматопии кожа толщиной 0,45–0,5 см, низкой эхогенности, граница с подкожно-жировой клетчаткой (ПЖК) размыта. Отмечается невыраженный отек ПЖК в медиальных участках поражения. В средней трети голени в ПЖК визуализируется жидкостное образование 0,3 см. В средней трети левой голени по задней и передней поверхностям кожа толщиной до 0,4 см, низкой эхогенности, граница с ПЖК размыта. В ПЖК отека нет. При проведении цветного доплеровского картирования (ЦДК) — васкуляризация не изменена. Заключение: эхографические признаки выраженного отека дермы в зонах поражения, единичной атеромы передней поверхности голени справа.

На основании клинической и ультразвуковой картины выставлен диагноз «претибиальная микседема». Проведено лечение: левотироксин натрия 75 мкг, преднизолон 300 мг на 300 мл физиологического раствора № 4, после инфузии преднизолона в/в инъекция фуросемида 20 мг. Параллельно проводилась FREMS-терапия с последующей компрессией нижних конечностей эластичным бинтом. Перед проведением получено добровольное согласие пациентки на данный вид лечения.

FREMS-терапия проводилась с помощью аппарата Aptiva (Lorenz Lifetech, Ozzano dell'Emilia [ранее Lorenz Biotech, Медолла], Италия), согласно протоколу лечения трофических ран голеней. Одноразовые электроды были наложены по периметру участков микседемы, установленный вольтаж составлял от 60 до 80 Гц на разных каналах, было задействовано 4 канала и 8 электродов от каждого канала (всего 32), методика наложения и точки расположения электродов представлены на рис. 3.

Лечение состояло из 5 сеансов длительностью 40 мин, 1 раз в 1–2 дня. После сеансов пациентке выполнялась эластическая компрессия вен нижних конечностей. На фоне лечения отмечена существенная положительная динамика в виде уменьшения отека, напряженности и интенсивности гиперемии очагов микседемы (рис. 4, А, В).

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного клинического случая является хронологическая последовательность развития БГ, ЭОП и претибиальной микседемы. Так, ЭОП развилась через 10 лет после манифестации диффузного токсического зоба и через 5 лет после субтотальной резекции ЩЖ. Претибиальная микседема развилась через 14 лет после манифестации БГ, через 9 лет после субтотальной резекции ЩЖ и через 4 года после развития ЭОП. Следует отметить, что у пациентки постоянно персистировали антитела к рецептору ТТГ (в последнем анализе — 33,6 МЕ/л) и визуализировалась остаточная ткань при УЗИ ЩЖ без тенденции к росту. Тяжелые проявления ЭОП с угрозой потери зрения, рефрактерность к лечению высокими дозами внутривенных ГК определили необходимость проведения костной декомпрессии орбит. Последним поражением явилось развитие претибиальной микседемы. Патогенез развития претибиальной микседемы не уточнен. Предполагается, что в развитии аутоиммунного процесса в тканях кожи претибиальной области участвуют иммунологические факторы, антитела к рецепторам ТТГ и инсулиноподобному фактору роста-1. Высокий уровень антител к рецептору

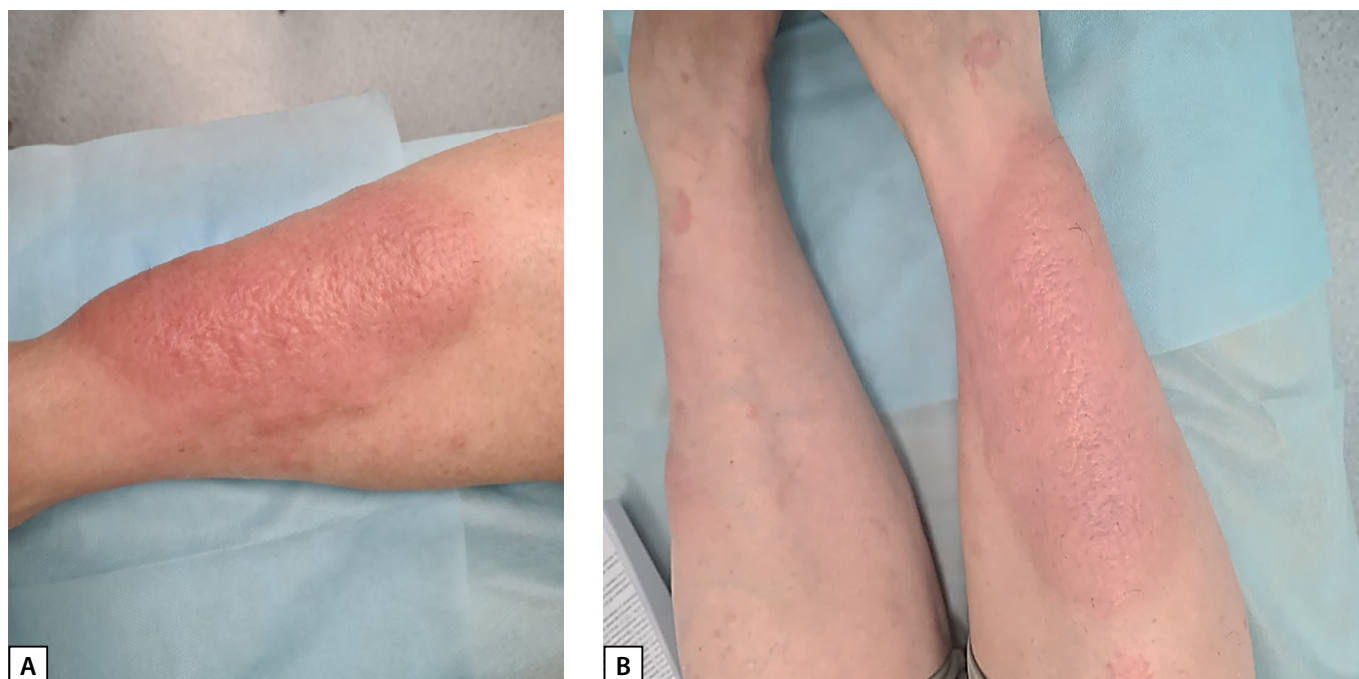


Рисунок 4. Фотография голени пациентки А.: А — фотография голени до проведения терапии; В — фотография голени после проведения сеансов пульс-терапии и FREMS-терапии.

ТПГ сохранялся у данной пациентки после субтотальной резекции ЩЖ в состоянии медикаментозного эутиреоза. В настоящее время эффективные методы лечения претибальной микседемы отсутствуют. Ранее применявшиеся методы (местные ГК, пентоксифиллин, ритуксимаб, плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулина, октреотид, тепротумумаб) [13–17] имели незначительный и краткосрочный эффект. В нашем клиническом наблюдении использование комплексного подхода в тактике лечения кожных нарушений на основе применения пульс-терапии преднизолоном в сочетании с FREMS-терапией позволило добиться быстрого уменьшения выраженности симптомов претибальной микседемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая достижение быстрого уменьшения клинических проявлений претибальной микседемы, отсутствие побочных эффектов и хорошую переносимость, необходимо рассмотреть подобную тактику комбинированного применения пульс-терапии преднизолоном и FREMS-терапии для более углубленных исследований и большего числа наблюдений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Перепелова М.А. — получение, анализ данных, написание статьи; Зайцева Е.Л. — проведение FREMS-терапии, написание статьи; Бессмертная Е.Г. — проведение офтальмологических исследований, одобрение финальной версии рукописи; Груша Я.О. — проведение хирургического лечения ЭОП, внесение в рукопись важной правки; Свириденко Н.Ю. — получение, анализ данных, внесение в рукопись важной правки; Галстян Г.Р. — получение, анализ данных, внесение в рукопись важной правки. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациентка подписала добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bartolena L, Fatourehchi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(8):691-700. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0097-2>
- Daumerie C, Ludgate M, Costagliola S, et al. Evidence for thyrotropin receptor immunoreactivity in pretibial connective tissue from patients with thyroid-associated dermopathy. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(1):35-38. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460035>
- Schwartz KM, Fatourehchi V, Ahmed DD, et al. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. *Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):438-446. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8220>
- Fatourehchi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(5):295-309. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200506050-00003>
- Martinenghi S, Caretto A, Losio C, et al. Successful treatment of dercum's disease by transcutaneous electrical stimulation: A case report. *Medicine Baltimore*. 2015;94(24):e950. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000950>
- Bevilacqua M, Dominguez LJ, Barrella M, Barbagallo M. Induction of vascular endothelial growth factor release by transcutaneous frequency modulated neural stimulation in diabetic polyneuropathy. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(11):944-947. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03349242>
- Bosi E, Bax G, Scionti L, et al. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) as a treatment for symptomatic diabetic neuropathy: results from a double-blind, randomised, multicentre, long-term, placebo-controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2013;56(3):467-475. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2795-7>

8. Santamato A, Panza F, Fortunato F, et al. Effectiveness of the frequency rhythmic electrical modulation system for the treatment of chronic and painful venous leg ulcers in older adults. *Rejuvenation Res.* 2012;15(3):281-287. doi: <https://doi.org/10.1089/rej.2011.1236>
9. Gandolfi A, Pontara A, Di Terlizzi G, et al. Improvement in clinical symptoms of scleroderma diabetorum by frequency-modulated electromagnetic neural stimulation: A case report. *Diabetes Care.* 2014;37(11):e233-e234. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0730>
10. Andersson U, Tracey KJ. A new approach to rheumatoid arthritis: treating inflammation with computerized nerve stimulation. *Cerebrum.* 2012;2012:3.
11. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5(1):9-26. doi: <https://doi.org/10.1159/000443828>
12. Ismailova DS, Belovalova IM, Grusha YO, Sviridenko NY. Orbital decompression in the system of treatment for complicated thyroid eye disease: case report and literature review. *Int Med Case Rep J.* 2018;11(1):243-249. doi: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S164372>
13. Varma A, Rheeman C, Levitt J. Resolution of pretibial myxedema with teprotumumab in a patient with Graves disease. *JAAD Case Reports.* 2020;6(12):1281-1282. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.09.003>
14. Petit L, Catinis A, Richard E, Silverberg J. A case of pretibial myxedema treated with teprotumumab. *JAAD Case Reports.* 2021;16:134-136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2021.08.026>
15. Engin B, Gümüşel M, Özdemir M, Çakir M. Successful combined pentoxifylline and intralesional triamcinolone acetonide treatment of severe pretibial myxedema. *Dermatol Online J.* 2007;13(2):16. doi: <https://doi.org/10.5070/D38ND2C6TR>
16. Silapunt S, Agwu AV, Migden MR. Severe pretibial myxedema refractory to systemic immunosuppressants. *Cutis.* 2019;104(3):E1-E3.
17. Takasu N, Higa H, Kinjou Y. Treatment of pretibial myxedema (PTM) with topical steroid ointment application with sealing cover (steroid occlusive dressing technique: steroid ODT) in Graves' patients. *Intern Med.* 2010;49(7):665-669. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2617>

Рукопись получена: 10.02.2022. Одобрена к публикации: 26.12.2022. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Перепелова Маргарита Александровна [Margarita A. Perepelova];** адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanov street 11 bld. 2, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; SPIN-код: 8950-0673; e-mail: margo.doktor@mail.ru

Зайцева Екатерина Леонидовна, к.м.н. [Ekaterina L. Zaitseva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-019X>; SPIN-код: 1075-3022; e-mail: zai.kate@gmail.com

Бессмертная Елена Григорьевна, к.м.н. [Elena G. Bessmertnaya, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5910-6502>; SPIN-код: 1273-3426; e-mail: bessmertnaya.eg@gmail.com

Груша Ярослав Олегович, д.м.н., профессор [Yaroslav O. Grusha, MD, DSc, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6461-8243>; SPIN-код: 6595-4029; e-mail: grusha-y@mail.ru

Свириденко Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор [Natalya Yu. Sviridenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8538-5354>; SPIN-код: 5889-6484; e-mail: natsvir@inbox.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; SPIN-код: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Перепелова М.А., Зайцева Е.Л., Бессмертная Е.Г., Груша Я.О., Свириденко Н.Ю., Галстян Г.Р. Комплексный подход к лечению претибальной микседемы на основе пульс-терапии преднизолоном и электронеуромыостимуляции (FREMS-терапии) у пациентки с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 32-37. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12888>

TO CITE THIS ARTICLE:

Perepelova MA, Zaitseva EL, Bessmertnaya EG, Grusha YO, Sviridenko NY, Galstyan GR. An integrated approach to the treatment of pretibial myxedema based on pulse therapy with prednisolone and electrical neuromyostimulation (FREMS-therapy) in a patient with Graves' disease and thyroid eye disease. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(4):32-37. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12888>

ПРОБЛЕМА ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ: ОЦЕНКА ТЕКУЩЕГО СОСТОЯНИЯ И ПУТИ РЕШЕНИЯ



© Е.А. Трошина¹, Н.П. Маколина^{1*}, Н.М. Платонова¹, М.П. Исаева¹, Ф.М. Абдулхабилова¹, Л.В. Никанкина¹, З.Т. Зураева¹, У.С. Исаева^{2,3}, Х.В. Атабаева^{2,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Республиканский эндокринологический диспансер, Грозный, Чеченская Республика, Россия

³Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова, Грозный, Чеченская Республика, Россия

Широкая распространенность и высокая заболеваемость, скрытое течение, тяжелые инвалидизирующие соматические осложнения, включая когнитивные расстройства, репродуктивные потери и онкопатология, — все это характерно для йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) и является серьезным вызовом для системы здравоохранения Российской Федерации, поскольку затрагивает более 3 млн населения страны.

ОБОСНОВАНИЕ. Отсутствие на региональном уровне актуальных данных о выраженности ЙДЗ и действующих программ по их профилактике диктует необходимость проведения соответствующих исследований и мероприятий в отдельных субъектах РФ.

ЦЕЛЬ. Провести комплексное исследование по оценке текущей йодной обеспеченности населения Чеченской Республики, проанализировать распространенность тиреоидной патологии и сопоставить с данными официальной статистики, сформулировать выводы о необходимых профилактических мероприятиях.

МАТЕРИАЛЫ. В Чеченской Республике всего обследованы 1239 человек, из которых детей допубертатного возраста — 921, взрослого населения — 318.

Обследование взрослого населения проводилось на базе медицинских организаций в четырех районах республики (Надтеречный, Шалинский, Веденский, г. Грозный) и включало анкетирование, клинический осмотр эндокринологом с пальпацией щитовидной железы (ЩЖ), УЗИ ЩЖ, исследование качественным методом образцов пищевой соли, используемой в домохозяйствах, на наличие в них йода.

Обследование детей проводилось кластерным методом на базе общеобразовательных школ в 9 из 15 районов республики и включало: осмотр эндокринолога и измерение антропометрических параметров (рост, вес), УЗИ ЩЖ для оценки объема, определение концентрации йода в разовых порциях мочи, исследование качественным методом образцов пищевой соли, используемой в питании детей в семьях.

Проанализированы заболеваемость и распространенность заболеваний ЩЖ у населения Чеченской Республики с использованием данных официальной государственной статистики — форма №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» (данные РОССТАТ на 01.01.2021 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам исследования экскреции йода с мочой у детей (n=921) медианная концентрация йода в моче составляла 71,3 мкг/л (доля образцов мочи с уровнем йода менее 50 мкг/л — 17,7%) и варьировала от 48,9 до 179,2 мкг/л в обследованных районах. По данным УЗИ ЩЖ у 16,4% обследованных детей был выявлен диффузный зоб, частота зоба варьировала от 11,3 до 23,5%. Доля йодированной соли, употребляемой в семьях школьников, во всех районах-исследования составила 4,2% (диапазон значений от 1,3 до 8%), при рекомендованном ВОЗ уровне более 90%.

По результатам обследования взрослого населения (n=318) структурные изменения ткани ЩЖ выявлены у 79,9% (n=254) обследованных, при этом доля узловой патологии ЩЖ составила 83% (n=205), диапазон значений по различным районам — 52,5–80%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании полученных данных, в соответствии с критериями ВОЗ, можно констатировать, что в целом по Чеченской Республике степень тяжести ЙДЗ соответствует легкой степени с тенденцией к средней в нескольких районах предгорной местности (Ачхой-Мартановский и Урус-Мартановский). Результатами обследования взрослого населения подтверждена высокая распространенность тиреоидной патологии в регионе, включая сочетание аутоиммунных и узловых форм заболеваний ЩЖ, превышающая данные официальной статистики.

Полученные в ходе масштабных исследований данные позволили инициировать разработку необходимых медико-организационных мероприятий в регионе — программу профилактики ЙДЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йодный дефицит; заболевания щитовидной железы; йододефицитные заболевания; зоб; йодированная соль; региональная программа профилактики.

THE PROBLEM OF IODINE DEFICIENCY IN THE CHECHEN REPUBLIC: ASSESSMENT OF THE CURRENT STATE AND WAYS OF SOLUTION

© Ekaterina A. Troshina¹, Natalya P. Makolina^{1*}, Nadeжда M. Platonova¹, Maria P. Isaeva¹, Fatima M. Abdulkhabirova¹, Larisa V. Nikankina¹, Zamira T. Zuraeva¹, Umulkulsum S. Isaeva^{2,3}, Khava V. Atabaeva^{2,3}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Republican Endocrinological Dispensary, Grozny, Chechen Republic, Russia

³Medical Institute of the Chechen State University of A.A. Kadyrov, Grozny, Chechen Republic, Russia

Iodine deficiency disorders (IDD) are prevalent and highly morbidity, have hidden progression, severe disabling somatic complications, including cognitive disorders, reproductive losses, and oncopathology. This presents a serious challenge to the healthcare system of the Russian Federation, as it affects over 3 million people. The lack of relevant data on the severity of IDD and the current prevention programs at the regional level necessitates the need for appropriate research and measures in individual subjects of the Russian Federation.

AIM: To conduct a comprehensive study to assess the current iodine security of the population of the Chechen Republic, to analyze the prevalence of thyroid pathology and compare it with official statistics, to formulate conclusions about the necessary preventive measures.

MATERIALS AND METHODS: In the Chechen Republic, a total of 1239 people were examined, of which 921 were school-children of pre-pubertal age (8–10 years) and 318 were adults. The survey of the adult population was carried out at medical organizations in four districts of the republic (Nadterechny, Shalinsky, Vedensky, Grozny) and included a questionnaire survey, a clinical examination by an endocrinologist with palpation of the thyroid gland, thyroid ultrasound, and a study by a qualitative method of samples of table salt used in households for the presence of iodine.

Children's examinations were carried out by the cluster method on the basis of secondary schools in 9 out of 15 districts of the republic and included an examination by an endocrinologist and measurement of anthropometric parameters (height, weight), thyroid ultrasound to evaluate volume, determination of iodine concentration in single portions of urine and qualitative analysis of samples of table salt used in children's nutrition in families for the presence of iodine.

The incidence and prevalence of thyroid disease among the population of the Chechen Republic were analyzed using data from official state statistics — form No. 12 «Information on the number of diseases registered in patients living in the area served by the medical institution» (ROSSTAT data as of 01.01.2021).

RESULTS: According to the results of a survey of 921 pre-pubertal children, the median urinary iodine concentration was 71.3 µg/L (frequency of values below 50 µg/L — 17.7%) and varies from 48.9 to 179.2 µg/L in the surveyed areas. According to thyroid ultrasound data, diffuse goiter was detected in 16.4% of the examined children, with goiter frequency ranging from 11.3% to 23.5%. The proportion of iodized salt consumed in schoolchildren's families was 4.2% in all study areas (range of values from 1.3% to 8%), which indicates an extremely low level of using iodized salt by household.

According to the results of the examination of the adult population (n=318), structural changes in thyroid tissue were detected in 79.9% (n=254), while the proportion of nodular thyroid pathology being 83% (n=205), with a range of values across different districts of 52.5–80%.

CONCLUSION: Based on the obtained data, according to WHO criteria, it can be stated that, overall, the degree of severity of iodine deficiency disorders in the Chechen Republic corresponds to mild severity with a tendency towards moderate severity in several districts of the foothills. The results of the examination of the adult population indicate a high prevalence of thyroid pathology, predominantly nodular, in the Chechen Republic. The data obtained in the course of large-scale research made it possible to initiate the development of necessary medical and organizational measures in the region — a program for the prevention of IDD.

KEYWORDS: iodine deficiency; thyroid diseases; iodine deficiency disorders; goiter; iodized salt; iodine status of a regional population.

ВВЕДЕНИЕ

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2007 г.) дано определение йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) — это состояния и нарушения, вызванные йодным дефицитом [1]. ЙДЗ объединяют не только патологию щитовидной железы (ЩЖ), развившуюся вследствие дефицита йода, но и патологические состояния, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов [2, 3]. Известно, что наибольшую опасность представляет недостаточное поступление йода в организм на этапе внутриутробного периода и в раннем детском возрасте. Изменения, вызванные ЙДЗ в эти периоды жизни, проявляются необратимыми дефектами в интеллектуальном и физическом развитии детей. Спектр ЙДЗ в различные

периоды жизни представлен следующими патологиями (ВОЗ, 2001 г.) [4].

- Внутриутробный период: аборт, мертворождение, врожденные аномалии, психомоторные нарушения, неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие), микседематозный кретинизм (умственная отсталость, гипотиреоз, карликовость), повышение перинатальной и детской смертности.
- Новорожденные, дети и подростки: неонатальный гипотиреоз, нарушения умственного и физического развития.
- Взрослые: нетоксический зоб (диффузный, узловой и многоузловой), тиреотоксикоз вследствие функциональной автономии ЩЖ /токсической аденомы ЩЖ.

Общими для всех возрастов являются: зоб, гипотиреоз вследствие йодной недостаточности, нарушения когнитивной функции, повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах.

Исходя их структуры заболеваемости по данным формы №12 Федерального статистического наблюдения, у взрослого населения РФ среди всех случаев эндокринных заболеваний на заболевания ЩЖ приходится до 28% (в 2021 г. всего зарегистрировано заболеваний ЩЖ у взрослых — 3 019 476), уступая по распространенности лишь сахарному диабету, при этом заболеваемость сохраняет свой показатель — доля впервые выявленных случаев составляет 10,4% (число случаев с впервые установленным диагнозом в 2021 г. — 314 388). Обращает на себя внимание высокая распространенность болезней ЩЖ у детей: в 2019 г. она составила 1 439,92 на 100 тыс. д.н.; в 2020 г. — 1 297,59 на 100 тыс. д.н., в 2021 г. доля впервые выявленных случаев заболеваний ЩЖ у детей составляет 26,5%.

За период 2009–2018 гг. в России отмечается статистически значимый рост распространенности ЙДЗ — различных форм зоба, синдрома врожденной йодной недостаточности у всего населения РФ. Медиана распространенности зоба за 10 лет составила 1157,0 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста распространенности — 7,5 случая на 100 000 человек. Медиана распространенности врожденной йодной недостаточности за 10 лет составила 3,2 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного падения распространенности — 0,1 случая на 100 000 человек [5].

За последние 10 лет в России наблюдается рост распространенности аутоиммунных заболеваний ЩЖ и ассоциированных с ними нарушений функции ЩЖ: распространенность тиреоидита, по данным Росстата на 2021 г., составляет 398,3 случая на 100 000 населения (медиана ежегодного прироста распространенности — 15,9 случая на 100 000 человек); распространенность тиреотоксикоза, по данным Росстата на 2021 г., составляет 128,6 случая на 100 000 населения (медиана ежегодного прироста распространенности — 3,1 случая на 100 000 человек); медиана ежегодного прироста распространенности гипотиреоза — 24,9 случая на 100 000 человек [6]. При этом у лиц старшей возрастной группы отмечен рост заболеваемости узловыми формами зоба с 70,5 до 103,6 случая на 100 тыс. населения, средний ежегодный прирост заболеваемости составил 4%, а также среди лиц старше 60 лет установлена наибольшая заболеваемость тиреотоксикозом — число новых случаев увеличилось с 8,5 до 15,7 на 100 тыс. населения, ежегодный прирост заболеваемости составил 3,4%. Эти тенденции очень опасны в первую очередь тем, что у пожилых людей тиреотоксикоз приводит к обострению ранее существовавших заболеваний сердечно-сосудистой системы, способствует развитию нарушений ритма и повышению риска тромбоэмболий [7].

Представленные данные наглядно свидетельствуют, что эндемический зоб и другие ЙДЗ представляют собой актуальную медико-социальную проблему, которая может быть решена путем проведения адекватной йодной профилактики. Всеобщее йодирование соли рекомендовано ВОЗ в качестве универсального высокоэффективного и безопасного метода массовой йодной профилактики. Применение йодированной соли во многих случаях способно ликвидировать йодный дефицит

в питании населения. Однако в определенные периоды жизни физиологическая потребность в йоде возрастает и организм нуждается в дополнительном поступлении йода. В таких случаях проводится групповая йодная профилактика в группах населения повышенного риска развития ЙДЗ (беременные, кормящие матери, дети до 2 лет) с использованием препаратов йодида калия [8, 9].

Многолетний опыт использования йодированной соли в регионах с йодной недостаточностью убедительно показал, что длительная профилактика в итоге снижает частоту тиреотоксикоза в популяции прежде всего за счет устранения факторов, приводящих к формированию многоузловых токсических зобов. Сегодня накапливаются данные и о том, что восполнение дефицита йода влияет на развитие аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Таким образом, профилактика дефицита йода — это, по сути, профилактика практически всей патологии щитовидной железы и ее осложнений.

Более 20 лет при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (ранее — Эндокринологический научный центр) проводит обследование населения страны на предмет выявления распространенности патологий ЩЖ в группах высокого риска их развития с целью планирования и внедрения необходимых профилактических мероприятий с последующим проведением мониторинга их эффективности.

ЦЕЛЬ

Провести комплексное исследование по оценке текущей йодной обеспеченности населения Чеченской Республики, проанализировать распространенность тиреоидной патологии и сопоставить с данными официальной статистики, сформулировать выводы о необходимых профилактических мероприятиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время, методы проведения обследования населения, изучаемые популяции.

В Чеченской Республике всего обследованы 1239 человек, из которых — 318 взрослого населения (старше 18 лет) и 921 ребенок допубертатного возраста (7–10 лет).

Обследование взрослого населения проводилось с 28 июня по 1 июля 2022 г. в четырех районах республики: Надтеречный (n=101), Шалинский (n=80), Веденский (n=73), г. Грозный (n=64) и включало сбор анамнеза и анкетирование, осмотр врача-эндокринолога (пальпация ЩЖ, измерение антропометрических показателей (рост, вес)), УЗ-исследование ЩЖ (УЗИ ЩЖ), исследование качественным методом образцов пищевой соли, используемой в домохозяйствах, на наличие в них йода.

В данной когорте пациентов осуществлялся забор биоматериала для лабораторного исследования (определение в сыворотке крови уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободных фракций тироксина и трийодтиронина, антител к тиреопероксидазе) и цитологического анализа пунктата ЩЖ (тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия образований ЩЖ выполнялась по показаниям), результаты которых будут представлены в последующих публикациях.

Исследование, направленное на уточнение степени тяжести дефицита йода, проводилось с ноября по декабрь 2022 г. и включало 921 ребенка допубертатного возраста (7–10 лет) с нормальным физическим развитием. Дизайн исследования составлен с учетом рекомендаций ВОЗ [3, 4, 10, 11]: одномоментное популяционное исследование стандартным кластерным методом проводилось на базе общеобразовательных школ в 9 районах региона: Ачхой-Мартановский, Урус-Мартановский, Шатойский, Ножай-Юртовский, Веденский, Наурский, Шелковской, Гудермесский и г. Грозный. В каждом из районов исследования группы были сопоставимы по количеству детей, объем каждой группы был не менее 30 человек. Обследование детей включало сбор анамнеза и измерение антропометрических показателей (рост, вес), осмотр врачом-эндокринологом с пальпацией ЩЖ, оценку объема ЩЖ по данным УЗИ ЩЖ, определение концентрации йода в разовых порциях мочи, исследование качественным методом на наличие йода в образцах пищевой соли, полученных из домохозяйств (образцах соли, используемой в питании детей в семьях).

Методы

УЗИ ЩЖ выполнялось по стандартной методике в положении лежа с использованием портативного ультразвукового аппарата LOGIQe (China) с мультисекторным линейным датчиком 10–15 МГц. Объем ЩЖ по данным УЗИ ЩЖ рассчитывался с учетом ширины, длины и толщины каждой доли и коэффициента поправки на эллипсоидность. Соответствие объема ЩЖ у детей нормативным показателям, разработанным Zimmermann M. и соавт. [12], оценивалось с учетом площади поверхности тела и пола в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 1997 (табл. 1).

Образцы мочи обследуемых переносили в одноразовые пробирки типа Эппендорф и немедленно подвергали заморозке при температуре $-20\text{--}25^{\circ}\text{C}$. Концентрацию йода в моче определяли с помощью церий-арсенитного метода на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Исследование образцов пищевой поваренной соли на наличие йода осуществлялось на месте экспресс-методом качественного анализа. Принцип метода заключается в изменении окраски раствора крахмала при выделении свободного йода из соли после обработки ее тест-раствором, степень изменения окраски оценивается визуально.

Оценка потребления йода населением и степень тяжести ЙДЗ проведена с учетом международных определений и подходов, основываясь на критериях Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ), ВОЗ и Глобальной сети по йоду (IGN), представленных в табл. 2.

Комментарии. Основным эпидемиологическим показателем статуса йодной обеспеченности населения является медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) в репрезентативных группах, наиболее уязвимых к дефициту йода (дети, беременные). Репрезентативной группой принято считать детей младшего школьного возраста (8–10 лет), рекомендовано проводить сбор материала 30-кластерным методом с получением 20–30 образцов в каждом кластере на базе школ, что обеспечивает необходимую рандомизацию [11]. Распространенность зоба по данным УЗИ ЩЖ — косвенный показатель уровня потребления йода, поскольку не отражает текущую ситуацию выраженности йодного дефицита, поэтому не является самостоятельным критерием в отличие от мКЙМ. Определение частоты зоба в популяции имеет значение для оценки степени тяжести йодного дефицита, которое проводится до начала профилактических мероприятий и в последующем используется для оценки и эффективности.

Методом анкетирования была собрана информация от взрослых респондентов, включенных в исследование. Анкета-опросник включала вопросы анамнестического характера, уточняющие факторы наследственности, наличие эндокринной патологии и ряда сопутствующих заболеваний, а также уровень осведомленности о йодном дефиците, рационе питания и употреблении йодированной соли.

Проведен анализ данных официальной государственной отчетности (форма федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»), отражающей абсолютное число случаев заболеваний тиреопатиями всего и впервые выявленных, суммарно у лиц обоего пола всех возрастов, на территории Чеченской Республики по состоянию на 01.01.2021 г. С использованием официальных данных Росстата о численности населения, проживающего на территории региона в соответствующий год, проведен расчет основных эпидемиологических характеристик: распространенности (отношение абсолютного числа случаев заболевания к численности

Таблица 1. Нормативные показатели объема щитовидной железы у детей для эпидемиологических исследований (верхний предел нормальных значений — 97 перцентиль)

Площадь поверхности тела, м ²	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Мальчики	4,7	5,3	6,0	7,0	8,0	9,3	10,7	12,2	14,0	15,8
Девочки	4,8	5,9	7,1	8,3	9,5	10,7	11,9	13,1	14,3	15,6

Таблица 2. Эпидемиологические критерии оценки степени тяжести йододефицитных заболеваний

Критерии	Отсутствие йододефицита	Степень тяжести йодного дефицита		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
Медианная концентрация йода в моче, мкг/л	>100	50–99	20–49	<20
Частота зоба у школьников, %	<5	5,0–19,9	20,0–29,9	>30,0

населения, умноженное на 100 000 человек) и заболеваемости (отношение абсолютного числа случаев впервые выявленного заболевания к численности населения, умноженное на 100 000 человек).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (25 марта 2020 г., №5).

От всех совершеннолетних участников исследования и родителей/опекунов детей получены информированные согласия на проведение обследования и обработку персональных данных.

Статистический анализ

Обработка и анализ статистических данных проводились в программах MS Excel 2016 (Microsoft, США), Statistica 13 (StatSoft, США). Качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или процентов от общего количества — частот (%). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M). Совокупности количественных показателей концентрации йода в моче описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

По результатам анкетирования взрослого населения сформирована сводка данных о рационе питания и употреблении йодированной соли, уровне информированности о йодном дефиците и способах его профилактики; анализ данных проводился с использованием программы MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Чеченская Республика — в числе первых регионов РФ, где в 2022 г. принят в работу проект типовой профилактической программы ЙДЗ, разработанный в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России [13, 14], и инициированы исследования для внедрения целевой региональной программы борьбы с ЙДЗ (рис. 1).

В рамках Соглашения о сотрудничестве Министерства здравоохранения Чеченской Республики с ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России сотрудниками НМИЦ эндокринологии совместно с главным внештатным специалистом эндокринологом региона были организованы и проведены исследования, уточняющие структуру тиреоидной патологии среди взрослого населения и приверженность использования йодированной соли, а также клинко-эпидемиологическое исследование для оценки йодной обеспеченности. Исследований подобного рода в Чеченской Республике ранее не проводилось.

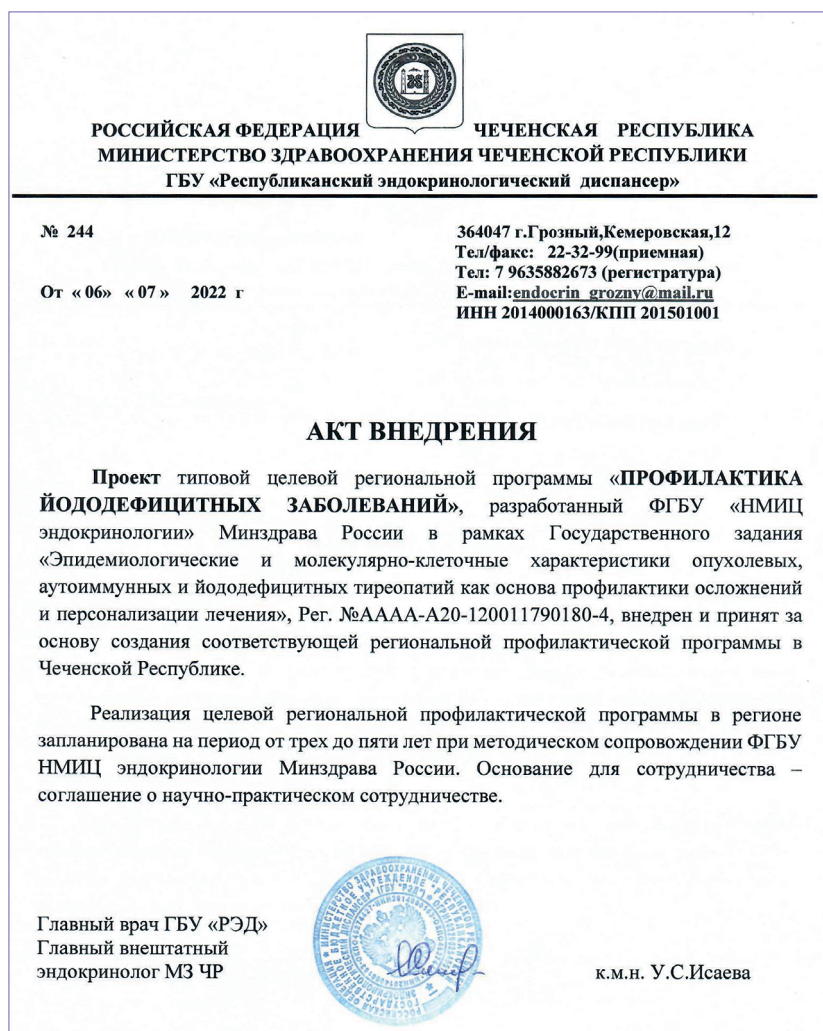


Рисунок 1. Акт внедрения проекта типовой целевой региональной программы «Профилактика йододефицитных заболеваний» в Чеченской Республике.

По результатам эпидемиологического исследования экскреции йода с мочой у детей (n=921) медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) составила 71,3 мкг/л и варьировала от 48,9 до 179,2 мкг/л в обследованных районах, доля образцов мочи с уровнем йода менее 50 мкг/л — 17,7%. Данные по районам представлены в таблице 3 и на рисунке 2.

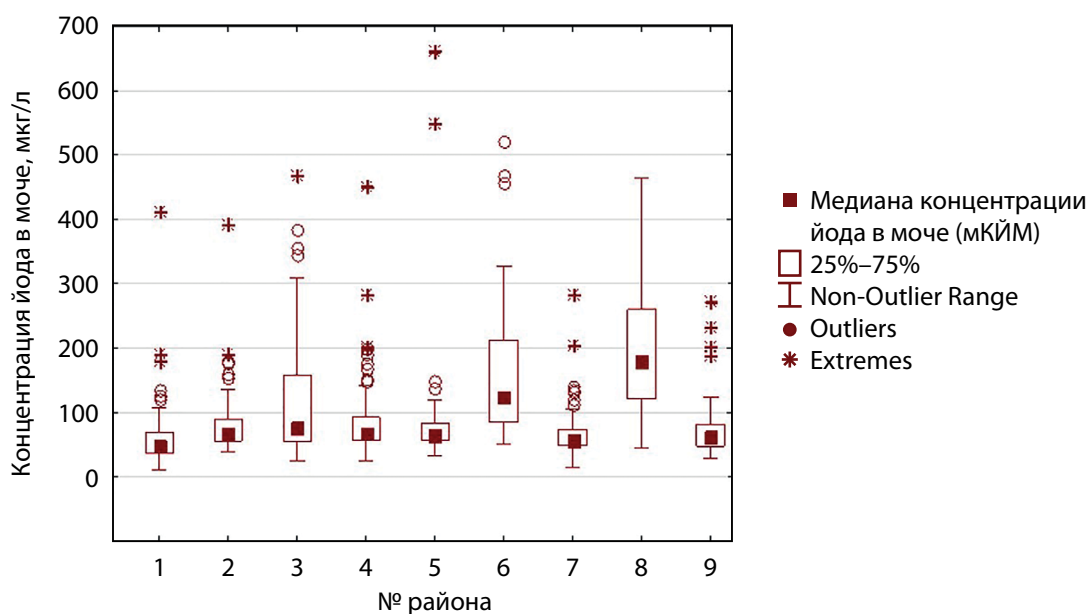
В соответствии с эпидемиологическими критериями, на основании уровня мКЙМ, в целом для Чеченской Ре-

спублики характерна легкая степень тяжести йодного дефицита. При этом следует отметить, что в ряде районов (Ачхой-Мартановский, Урус-Мартановский) йододефицит соответствовал или был близок к средней степени тяжести.

Во всех районах исследования выявлен крайне низкий уровень употребления йодированной соли в домохозяйствах, установленный экспресс-методом качественного анализа полученных образцов пищевой

Таблица 3. Показатели медианы концентрации йода в моче у школьников по районам исследования

Район	Обследовано детей, n	мКЙМ, мкг/л
Ачхой-Мартановский	85	48,89
Ножай-Юртовский	97	67,925
Гудермесский	97	77,6
г. Грозный	183	67,3
Веденский	95	65,59
Наурский	97	122,62
Урус-Мартановский	101	56,17
Шелковской	92	179,185
Шатойский	87	61,91
Итого	921	71,335



Районы исследования, значение мКЙМ:

1. Ачхой-Мартановский: 48,89 [36,86; 69,54]
2. Ножай-Юртовский: 67,925 [55,975; 89,295]
3. Гудермесский: 77,6 [55,04; 157,75]
4. г. Грозный: 67,3 [57,17; 92,77]
5. Веденский: 65,59 [57,87; 83,86]
6. Наурский: 122,62 [84,91; 212,72]
7. Урус-Мартановский: 56,17 [48,99; 73,55]
8. Шелковской: 179,185 [121,22; 260,52]
9. Шатойский: 61,9 [47,74; 81,79]

Рисунок 2. Анализ частотного распределения концентрации йода в моче у школьников по районам исследования.

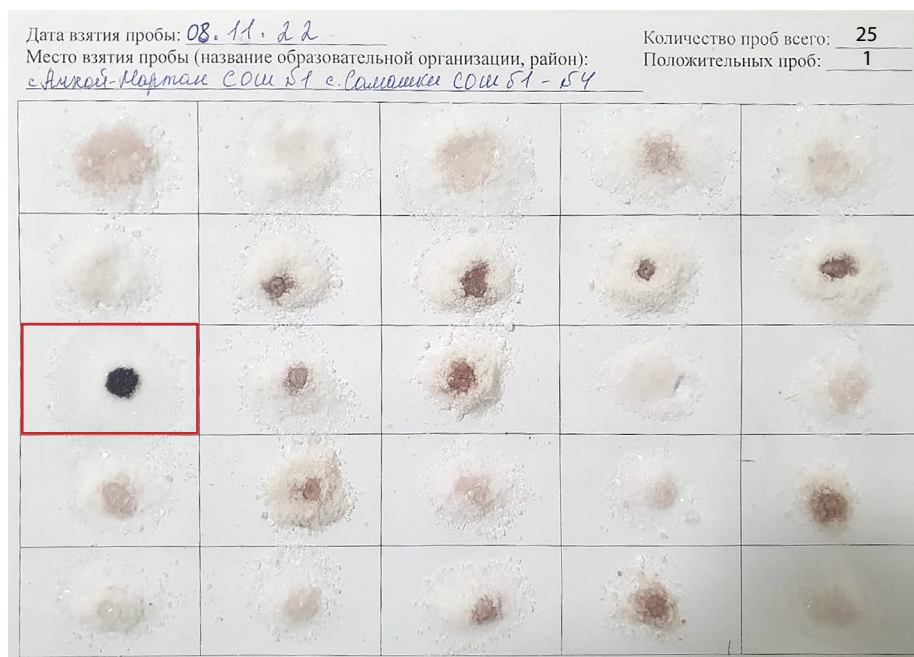


Рисунок 3. Результат исследования экспресс-методом образцов пищевой соли, употребляемой в семьях школьников по районам исследования. Положительная качественная реакция на йод в виде окрашивания темно-синего цвета получена только в 1 одной из 25 проб (ячейка выделена красной рамкой).

соли (рис. 3): доля йодированной соли, употребляемой в семьях школьников районов исследования, составила 4,2% (диапазон значений от 1,3 до 8%), при рекомендованном ВОЗ уровне более 90%.

По данным УЗИ ЩЖ у 16,4% обследованных детей был выявлен диффузный зоб, частота зоба в исследуемой выборке варьировала от до 11,3 до 23,5%.

Результаты выполненного исследования суммированы в таблице 4, где четко прослеживается и показательная обратная зависимость значений мКЙМ от частоты выявления зобных изменений ЩЖ по данным УЗИ, что подтверждено статистическим анализом данных — получена сильная корреляционная связь ($R=0,9$) этих показателей.

Среди всех районов исследования, указанных в таблице 4, выделяются первые два — Ачхой-Мартановский и Урус-Мартановский, в которых были установлены

самые низкие показатели мКЙМ (48,9 и 56,17 мкг/л соответственно) и наибольшая частота распространенности зоба у детей (23,5 и 21,7% соответственно). Согласно критериям ВОЗ, эпидемиологическая ситуация в указанных районах Чеченской Республики расценивается как йодный дефицит средней степени тяжести.

В 2 из 9 районов исследования зафиксирована мКЙМ >100 мкг/л — соответствует адекватной йодной обеспеченности, при этом уровень распространенности зоба у детей значительно превышает пороговое значение sporadической его встречаемости (критерий ВОЗ $<5\%$): Наурский — 11,3% и Шелковской — 13%, что в совокупности характеризуется практически полным отсутствием использования йодированной соли в домохозяйствах и не позволяет расценивать эпидемиологическую ситуацию как благополучную.

Таблица 4. Показатели медианы концентрации йода в моче (мКЙМ), распространенности диффузного зоба у детей и доли домохозяйств, использующих йодированную соль (ЙС) в районах Чеченской Республики

Район	Обследовано детей, n	мКЙМ, мкг/л	Распространенность диффузного зоба по данным УЗИ, %	Доля домохозяйств, использующих ЙС, %
Ачхой-Мартановский	85	48,89	23,5	2
Урус-Мартановский	101	56,17	21,7	2,7
Шатойский	87	61,91	14,9	6,2
Веденский	95	65,59	17,9	1,3
Ножай-Юртовский	97	67,925	14,4	1,3
г. Грозный	183	67,3	17,5	7,6
Гудермесский	97	77,6	13,4	5,5
Наурский	97	122,62	11,3	3,3
Шелковской	92	179,185	13	8
Всего	921	71,335	16,4	4,2

Таблица 5. Показатели медианы концентрации йода в моче (мКЙМ) и распространенности диффузного зоба у школьников в различных эколого-географических зонах Чеченской Республики

Эколого-географическая зона	Район исследования	мКЙМ, мкг/л	Распространенность диффузного зоба по данным УЗИ, %
Равнинная часть	Наурский	122,62	11,3
	Шелковской	179,185	13
	г. Грозный	67,3	17,5
Предгорье	Ачхой-Мартановский	48,89	23,5
	Урус-Мартановский	56,17	21,7
	Гудермесский	77,6	13,4
Горные районы	Ножай-Юртовский	67,925	14,4
	Веденский	65,59	17,9
	Шатойский	61,91	14,9

Анализ результатов в разрезе эколого-географических зон региона наглядно представляет районы с наибольшей степенью выраженности йодного дефицита в предгорной и горной местностях по сравнению с равнинными районами (табл. 5).

Таким образом, можно констатировать, что в целом по Чеченской Республике степень тяжести ЙДЗ соответствует легкой степени тяжести на основании мКЙМ, равной 71,335 мкг/л, и распространенности диффузного зоба у детей — 16,4%, с выделением нескольких районов предгорной местности (Ачхой-Мартановский и Урус-Мартановский), где выраженность йодного дефицита соответствует средней степени тяжести.

С целью оценки распространенности и структуры патологии ЩЖ в Чеченской Республике также проведено обследование 318 условно здоровых лиц (18 лет и старше). Характеристика группы взрослого населения: средний возраст — 47,5 года (от 18 до 76 лет, медианный интервал возраста — 48 лет), доля женщин составила 89,6%.

По результатам анкетирования (n=294) доля взрослого населения республики, знающего про дефицит йода и его последствия для здоровья, составила 57%, при этом утвердительные ответы об исключительно либо преимущественно регулярном использовании йодированной соли в питании были получены от 26,7% респондентов. Методом качественного анализа было подтверждено наличие йода в пищевой соли только в 11,7% образцов (n=294), что отражает истинную долю домохозяйств с йодированной солью в питании.

Результатами УЗ-скрининга подтверждена высокая распространенность тиреоидной патологии у взрослого

населения: структурные изменения ткани ЩЖ выявлены у 79,9% (n=254) обследованных, при этом доля узловой патологии ЩЖ составила 83% (n=205) (диапазон значений по различным районам 52,5–80%). Сочетание эхографических признаков узловой патологии ЩЖ и аутоиммунного тиреоидита встречается в 12,6% (n=32) случаев общей распространенности структурных изменений ЩЖ. Полученные данные обследования взрослого населения региона по распространенности тиреоидной патологии превышают официальную статистику и отражены в табл. 6.

По результатам анализа форм официальной статистической информации, Чеченскую Республику отличает более высокая распространенность тиреоидной патологии в структуре болезней эндокринной системы как среди взрослого населения (43,2%), так и у детей (41%), чем в целом по стране (28% у взрослых, 25% у детей), охватывающая 30,4 тыс. населения республики (табл. 7).

Среди заболеваний ЩЖ у населения Чеченской Республики наибольшая доля приходится на эндемический и другие формы нетоксического зоба, составляя 73,6% у взрослых (18 827 случаев на 01.01.2021, Росстат) и 61,8% у детей (3023 случая на 01.01.2021, Росстат), что также превышает общероссийские показатели у взрослых и детей — 48,3 и 57,7% соответственно. Общая распространенность патологии ЩЖ в Чеченской Республике составляет 2699 случаев на 100 тыс. взрослого населения и 886,7 случая на 100 тыс. детского населения, распространенность эндемического и других форм нетоксического зоба — 1988 случаев на 100 тыс. взрослого населения и 547,5 случая на 100 тыс. детского населения.

Таблица 6. Данные обследования взрослого населения Чеченской Республики в сопоставлении с данными форм официальной статистической информации

Обследовано, человек	Структурные изменения ЩЖ по данным УЗИ	из них, узловой зоб	из них, сочетание узлового зоба и признаков аутоиммунного тиреоидита	Официальная статистика (Росстат, 2021)		
				Заболевания ЩЖ на 100 тыс. нас.	из них, нетоксический зоб (все формы)	из них, тиреоидит
318	79,9%	83%	12,6%	28% (25 559)	73,6% (18 827)	8,8% (2264)

Таблица 7. Структура болезней эндокринной системы среди населения Чеченской Республики по данным Росстата на 01.01.2021 г.

01.01.2021 г.		Зарегистрировано заболеваний, взрослые 18 лет и более		Зарегистрировано заболеваний, дети 0–17 лет	
Код по МКБ-10	Наименование классов и отдельных болезней	всего	из них с впервые в жизни установленным диагнозом	всего	из них с впервые в жизни установленным диагнозом
E00–E89	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	59 050	8957	11 914	1217
E00–E07	из них: болезни щитовидной железы	25 559 (43,2%)	3585 (40%)	4886 (41%)	716 (%)
E00	из них: синдром врожденной йодной недостаточности	14	-	13	1
E01.0–2	эндемический зоб, связанный с йодной недостаточностью	11 937	1673	2991	662
E02, E03	субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности и другие формы гипотиреоза	3400	522	36	13
E04	другие формы нетоксического зоба	6890	951	26	6
E05	тиреотоксикоз (гипертиреоз)	1054	123	11	1
E06	тиреоидит	2264	301	13	0

По состоянию на 01.01.2021 г. в Чеченской Республике всего зарегистрировано 16 339 заболеваний врожденным гипотиреозом (распространенность составляет 1090,7 случая на 100 тыс. населения), в целом по РФ зарегистрировано 1 229 676 случаев (распространенность — 841,2 случая на 100 тыс. населения). Уровень ТТГ у новорожденных является индикатором выявления неонатального гипотиреоза и чувствительным маркером йодного дефицита при использовании определенных пороговых значений уровня ТТГ. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в рамках эпидемиологических исследований на достаточную обеспеченность населения йодом указывает доля новорожденных менее 3% с концентрацией неонатального ТТГ выше 5 мЕд/л, однако эти данные следует получать отдельным запросом в медико-генетических лабораториях и анализировать в сопоставлении с данными по МКЙМ.

Сохраняющаяся стойкая ситуация с выявлением случаев врожденного гипотиреоза объясняется не только возрастающей долей охвата новорожденных скринингом

(табл. 8), а в том числе недостаточными и неадекватными мерами профилактики йодного дефицита у беременных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить масштабность впервые проведенного в регионе клинико-эпидемиологического исследования по оценке йодной обеспеченности, спланированного на основе принципов кластерного метода, с включением 9 из 15 районов региона и учетом представленности всех эколого-географических зон территории, что позволяет составить достаточно полную картину по республике.

Оценка выраженности йодного дефицита при проведении эпидемиологического исследования осуществлялась на основании ключевых параметров: экскреция йода с мочой, частота распространенности зоба и доля населения, потребляющего йодированную соль. Анализируя полученные данные (табл. 7), первостепенного внимания среди всех районов исследования требуют Ачхой-Мартановский и Урус-Мартановский районы, в которых

Таблица 8. Данные первичного теста неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз (ВГ) в Чеченской Республике по годам (предоставлены медико-генетической лабораторией региона)

Год	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Обследовано на ВГ	22105	25450	26010	27000	8450	26350
Охват скринингом, %	73,95	84,98	87,24	89,66	27,84	90,86
Выявлен ВГ*	1	4	4	4	1	3

* — диагноз врожденного гипотиреоза устанавливался при выявлении уровня ТТГ более 50 мЕд/л по результатам первичного теста.

установлен йодный дефицит средней степени тяжести (мКЙМ 48,9 и 56,17 мкг/л соответственно и частота распространенности зоба 23,5 и 21,7% соответственно).

Отдельный интерес представляют другие 2 из 9 районов исследования (табл. 7) с адекватной йодной обеспеченностью по результатам определения медианы концентрации йода в моче (мКЙМ > 100 мкг/л), при этом уровень распространенности зоба у детей более чем в 2 раза превышает спорадическую встречаемость: Наурский — 11,3% и Шелковской — 13% (критерий $VO_3 < 5\%$). Этот результат свидетельствует об относительно недавнем улучшении йодной обеспеченности, поскольку увеличение щитовидной железы формируется в условиях продолжительного воздействия йодного дефицита и меняется спустя достаточно длительный срок после нормализации потребления йода. Наиболее вероятно, в этих равнинных районах с возможно менее выраженным природным йододефицитом, экскреция йода с мочой у детей улучшилась благодаря соблюдению с 2020 г. СанПиН 2.4.5.2409–08, предусматривающего обязательное использование йодированной соли в школьном питании, но это не позволяет экстраполировать полученные данные на всю популяцию указанных районов и считать адекватной йодную обеспеченность в других группах риска — среди беременных и кормящих.

Значительное снижение числа стран с дефицитом йода за последние 25 лет было обусловлено массовым внедрением программ всеобщего йодирования соли во всем мире [5, 15]. В настоящее время йодирование всей соли для использования в пищевых целях в домохозяйствах и в пищевой промышленности расценивают как наиболее эффективную и устойчивую стратегию массовой профилактики и устранения нарушений, вызванных дефицитом йода, у населения [5]. Обеспечение всеобщей доступности адекватно йодированной соли должно, таким образом, оставаться важной целью программ профилактики и достигается при охвате более 90% домохозяйств йодированной солью [4]. По результатам анкетирования взрослого населения Чеченской Республики, проведенного в рамках данного исследования, утвердительные ответы о регулярном использовании йодированной соли в питании были получены от 26,7% респондентов, что в более чем 2 раза отличается от истинной доли домохозяйств с йодированной солью в питании (11,7%). Таким образом, по результатам исследования отмечаются низкая информированность населения о проблеме йододефицита (осведомлены только 57%) и еще более низкая приверженность респондентов к проведению массовой йодной профилактики, что в целом согласуется с данными других опросов населения РФ [16]. Этот анализ также демонстрирует, что в рамках эпидемиологических исследований и для мониторинга эффективности программ профилактики ЙДЗ необходимо использовать методики качественной или количественной оценки содержания йода в пищевой соли, а не данные опросов населения.

Сопоставление мКЙМ и доли потребления йодированной соли с пищей (в том числе в составе продуктов питания промышленного производства) у определенных групп населения лежит в основе принятия решений о необходимости внесения изменений в программу йодной профилактики и должно быть отдельным направлением

для исследований и мониторинга предпринимаемых профилактических мероприятий в регионе.

В условиях отсутствия Федерального закона о профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода, исключительно актуальным шагом на пути решения задачи по борьбе с ЙДЗ должно стать формирование единого в масштабах страны профилактического процесса, базирующегося на соответствующей нормативно-правовой базе в каждом субъекте РФ [12]. С целью содействия эффективной реализации «Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года», утвержденной Приказом Минздрава России от 15.01.2020 №8, в 2022 г. экспертами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разработан проект типовой региональной целевой программы профилактики ЙДЗ [13], который после проведения необходимых исследований может быть адаптирован и внедрен в каждом субъекте РФ.

Ограничения исследования

Некоторым ограничением исследования явилось смещение выборки в сторону преобладания женщин (более 80%), поскольку исследование проводилось исключительно на добровольной основе и учитывались только результаты собственных лабораторно-инструментальных исследований. Среди недостатков исследования следует отметить невозможность сопоставления частоты встречаемости коморбидных заболеваний ЩЖ (узловых форм зоба и аутоиммунных поражений), выявленных по результатам обследования в сравнении с данными официальной статистики, что обусловлено исходными данными статистической отчетности.

Направления дальнейших исследований

Адекватность потребления йода следует оценивать среди разных сегментов населения, наиболее уязвимых к дефициту йода. Дефицит йода оказывает неблагоприятное воздействие на рост и развитие организма еще во внутриутробном периоде, что проявляется нарушением формирования и развития нервной системы плода, прежде всего — головного мозга, с ограничением когнитивных и функциональных параметров развития у детей, приводит к снижению уровня интеллекта (показатель IQ) вплоть до выраженных форм умственной отсталости, повышенной частоте врожденных пороков развития и невынашивания беременности. В связи с этим, при согласовании с Министерством здравоохранения Чеченской Республики, в продолжение работы планируется проведение исследований с включением беременных и кормящих женщин.

Дополнительно, для дальнейшей оценки степени выраженности ЙДЗ и мониторинга предпринимаемых профилактических мероприятий в регионе, рекомендуется системное проведение анализа результатов неонатального скрининга и определение частоты выявления концентрации ТТГ > 5 мкЕД/мл.

За последнее десятилетие значительно возросли доля употребления промышленно переработанных пищевых продуктов (ПППП), что обусловлено процессом урбанизации, равно как и использование йодированной соли в ПППП. Такие продукты могут быть важным источником йода в питании, когда использование йодированной

соли в домашних хозяйствах невелико. Поэтому оценка потребления йода населением с ПППП, выделение основных пищевых источников поступления йода с рационом питания, особенно в группах риска развития ЙДЗ, также является важным направлением для дальнейших исследований и обеспечит дополнительными сведениями для повышения эффективности проводимых профилактических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чеченская Республика относится к регионам с природным йодным дефицитом. На основании результатов проведенного впервые на территории Чеченской Республики масштабного эпидемиологического исследования, в соответствии с критериями ВОЗ, установлено, что в целом для Чеченской Республики степень тяжести ЙДЗ соответствует легкой степени тяжести с тенденцией к усугублению ситуации в предгорных и горных районах, в ряде которых степень тяжести йодного дефицита соответствует средней.

Значимость полученных результатов для системы здравоохранения состоит в комплексной оценке состояния йодной обеспеченности и зобной эндемии, необходимости принятия целевых региональных программ профилактики ЙДЗ на территории Чеченской Республики.

Результаты исследования демонстрируют высокую медико-социальную актуальность проблемы ЙДЗ в Чеченской Республике. Данные по распространенности ЙДЗ среди взрослого населения и оценка йодной обеспеченности, детализированная порайонно и в разрезе географических зон, послужат необходимым базисом при разработке региональной целевой программы профилактики ЙДЗ и позволят региональным органам здравоохранения проводить последующий мониторинг эффективности программы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование с целью проведения обследования взрослого населения Чеченской Республики на предмет распространенности патологии ЩЖ выполнено по гранту РНФ «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта» (проект №22-15-00135). Обследование детской когорты выполнено за счет ресурсов и средств региона, разработка концепции дизайна эпидемиологического исследования и формирование рекомендаций для разработки региональной программы «Профилактика йододефицитных заболеваний» проведены в рамках целевого финансирования на выполнение научно-исследовательской работы (НИР) «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики и персонализации лечения» (рег. №AAAA-A20-120011790180-4).

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают признательность Министерству здравоохранения Чеченской Республики в лице министра здравоохранения Лорсанова Сулеймана Майрбековича и заместителя министра Фадеева Павла Александровича за всестороннюю поддержку в подготовке и проведении исследования, отдельно — главному внештатному специалисту эндокринологу Минздрава Чеченской Республики Исаевой Умулкулсум Султановне за непосредственное участие во всех организационных и клинических этапах работы, а также благодарят руководителей и сотрудников медицинских организаций в районах проведения исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. Geneva: World Health Organization; 2007.
2. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: ОАО «Конт-Принт»; 2012. 232 с. [Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. *Iododeficiency diseases in the Russian Federation: time for decision making*. Ed. by II Dedov, GA Mel'nichenko. Moscow: OAO «Konti-Print»; 2012. 232 p. (In Russ.)].
3. World Health Organization, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. Geneva: World Health Organization; 2007.
4. WHO, UNICEF, ICCIDD. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination*. Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT; 2001.
5. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 10-19. [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):10-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12433>
6. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 21-37. [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA, Panfilov KO. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009–2015. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):21-37. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9308>
7. Трошина Е.А. Устранение дефицита йода — забота о здоровье нации. Экскурсия в историю, научные аспекты и современное состояние правового регулирования проблемы в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 4-12. [Troshina EA. Elimination of iodine deficiency is a concern for the health of the nation. An excursion into the history, scientific aspects and the current state of the legal regulation of the problem in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):4-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13154>
8. Troshina YeA, Platonova NM, Soloviyeva SI, Abdulkhabirova FM. Intellectual development of the school students with diffuse clinically euthyroid goiter in the regions with different iodine occurrence. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(2):43-48.
9. Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2015. — Т. 11. — №1. — С. 12-21. [Platonova NM. Iodine deficiency: current status. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(1):12-21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2015112-21>
10. WHO. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*, 3rd ed. Geneva: 2007. P. 1-97.

11. ЮНИСЕФ, Глобальная сеть по йоду. Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия) // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 100-112. [UNICEF, Iodine Global Network. Guidance on the monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status: Russian language version. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(2):100-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9734>
12. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):231-237. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.2.231>
13. Дедов И.И., Трошина Е.А., Платонова Н.М., и др. Профилактика йоддефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 16-20. [Dedov II, Platonova NM, Troshina EA, et al. Prevention of iodine deficiency diseases: focus on regional targeted programs. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):16-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13119>
14. Трошина Е.А., Дедов И.И., Платонова Н.М., и др. Региональная целевая программа «Профилактика йоддефицитных заболеваний на 202X–202X годы» (Проект) // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 21-29. [Troshina EA, Platonova NM, Makolina NP, et al. Regional target program «Prevention of iodine deficiency diseases for 202X-202X» (Draft). *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):21-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13120>
15. Дедов И.И. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации / Под ред. Дедова И.И., Герасимова Г.А., Свириденко Н.Ю. — М.: Берлин-Хеми; 1999. 32 с. [Dedov II. *Ioddefitsitnye zabolevaniya v Rossiiskoi Federatsii*. Ed. by II Dedov, GA Gerasimov, Sviridenko N.Yu. Moscow: Berlin-Hemi; 1999. 32 p. (In Russ.)].
16. Терехов П.А., Рыбакова А.А., Терехова М.А., Трошина Е.А. Информированность населения Российской Федерации о йодном дефиците, его влиянии и способах профилактики йоддефицитных заболеваний // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т. 15. — №3. — С. 118-123. [Terekhov PA, Rybakova AA, Terekhova MA, Troshina EA. Awareness of the population in Russian Federation about iodine deficiency, its effects and methods for prevention of iodine deficiency disorders. *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15 (3):118-123. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12239>

Рукопись получена: 10.05.2023. Одобрена к публикации: 23.05.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Маколина Наталья Павловна [Natalya P. Makolina, MD]**, адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, корп. 3 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-7574>; SPIN-код: 7210-9512; e-mail: makolina.natalia@endocrincentr.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; SPIN-код: 8821-8990; e-mail: troshina.ekaterina@endocrincentr.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadegda M. Platonova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; SPIN-код: 4053-3033; e-mail: platonova.nadezhda@endocrincentr.ru

Исаева Мария Петровна [Maria P. Isaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9963-6783>; SPIN-код: 6205-5170; e-mail: isaeva.marya@endocrincentr.ru

Абдулхабинова Фатима Магомедовна, к.м.н. [Fatima M. Abdulkhabirova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>; SPIN-код: 2462-1115; e-mail: abdulkhabirova@endocrincentr.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-3825>; SPIN-код: 2794-0008; e-mail: nikankina.larisa@endocrincentr.ru

Зураева Замира Тотразовна, к.м.н. [Zamira T. Zuraeva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>; SPIN-код: 6002-0455; e-mail: zuraeva_zamira@mail.ru

Исаева Умулкулсум Султановна, к.м.н. [Umulkulsum S. Isaeva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-000704254-0370>; SPIN-код: 5275-5240; e-mail: makkaeva72@mail.ru

Атабаева Хава Вахаевна [Khava V. Atabaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3105-7372>; e-mail: khava_at@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Маколина Н.П., Платонова Н.М., Исаева М.П., Абдулхабинова Ф.М., Никанкина Л.В., Зураева З.Т., Исаева У.С., Атабаева Х.В. Проблема йоддефицитных заболеваний В Чеченской республике: оценка текущего состояния и пути решения // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 38-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13306>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Makolina NP, Platonova NM, Isaeva MP, Abdulkhabirova FM, Nikankina LV, Zuraeva ZT, Isaeva US, Atabaeva KV. The problem of iodine deficiency in the Chechen republic: assessment of the current state and ways of solution. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):38-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13306>

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАКУПОК САХАРОСНИЖАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КОММЕРЧЕСКОМ СЕКТОРЕ В ДИНАМИКЕ ЗА 2016–2020 ГГ.



© Д.В. Куркин¹, Е.В. Макарова^{1,2*}, И.С. Крысанов^{1,3}, Д.А. Бакулин⁴, А.И. Робертус^{1,5}, О.В. Иванова¹, Ю.А. Колосов¹, Р.А. Кудрин⁴

¹Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

²Университет Сантьяго де Компостела, Сантьяго де Компостела, Испания

³ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Россия

⁴Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

⁵Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Закупки лекарственных средств (ЛС) отражают востребованность и частоту назначения тех или иных препаратов, что позволяет оценить качество оказания медицинской помощи и соблюдение стандартов. Российский фармацевтический рынок динамично развивается и расширяется, следовательно, коммерческий сектор оборота лекарств является его значительной частью и должен быть исследован наравне с государственными закупками. Учитывая значительное число пациентов с диагнозом сахарного диабета (СД) в нашей стране, мы сочли целесообразным и интересным проанализировать структуру и объем оборота противодиабетических ЛС в розничной торговле за 5 лет.

ЦЕЛЬ. Оценить динамику стоимости и объемов реализации сахароснижающих препаратов в коммерческом секторе за 2019–2020 гг. в сравнении с 2016 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Был проведен анализ данных по закупкам сахароснижающих препаратов в аптечные организации за 2016 и 2019–2020 гг. по данным 95 257 аптек.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В 2020 г., в сравнении с 2016-м, отмечается значимый рост закупок в количестве упаковок (+14 952 897 шт.) и общей сумме закупок (+9 377 975 722 руб.) на фоне увеличения средневзвешенной цены на одну коробку препарата на 199,57 руб. Снизилась средняя цена на ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП4). Стоимость упаковки метформина остается одной из самых низких, уступая только глибенкламиду и гликлазиду. К самым дорогим препаратам относятся все агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида типа 1 (арГПП1). В 2 раза снизились закупки инсулинов, в 10 раз возросли затраты на арГПП1, в 9,5 раза — на ингибиторы натрий-глюкозного транспортера типа 2, в 2,1 раза — на иДПП4. В 2020 г. лидерами по количеству закупленных упаковок остаются метформин, гликлазид, комбинация глибенкламида с метформином, глибенкламид и вилдаглиптин. Лидерами закупок по доле в бюджете являются метформин, гликлазид, лираглутид, вилдаглиптин и дапаглифлозин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Отмечаются позитивные тенденции в востребованности более эффективных инновационных сахароснижающих препаратов, однако до сих пор происходит доминирование ценовой доступности ЛС над целесообразностью их клинического применения, а высокий процент оборота препаратов в коммерческом секторе, вероятно, говорит о недостаточном финансировании лекарственного обеспечения пациентов с СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; оборот лекарственных средств; иДПП4; арГПП1; иНГЛТ2; сульфонилмочевина; метформин; рынок сахароснижающих средств.

CHARACTERISTICS OF PURCHASES OF HYPOGLYCEMIC AGENTS IN PHARMACY RETAIL SECTOR IN 2016–2020 YEARS DYNAMICS

© Denis V. Kurkin¹, Ekaterina V. Makarova^{1,2*}, Ivan S. Krysanov^{1,3}, Dmitry A. Bakulin⁴, Aleksandra I. Robertus^{1,5}, Olga V. Ivanova¹, Yuri A. Kolosov¹, Rodion A. Kudrin⁴

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry of A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

³Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

⁴Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Procurement of medicines reflects the demand and frequency of prescribing certain drugs, which makes it possible to assess the quality of medical care and compliance with standards. The Russian pharmaceutical market is dynamically developing and expanding, therefore, the commercial sector of drug circulation is a significant part of it and should be studied along with public procurement. Given the significant number of patients diagnosed with diabetes mellitus (DM) in our country, we considered it appropriate and interesting to analyze the structure and volume of turnover of antidiabetic drugs in the retail trade over five years.

AIM: to assess the dynamics of the cost and sales volumes of hypoglycemic drugs in the commercial sector for 2019–2020 compared to 2016.



MATERIALS AND METHODS: The analysis was made on the basis of the data of antidiabetic drugs purchases in Russian pharmacies in 2016 and 2019–2020, according to 95257 pharmacies data.

RESULTS: In 2020, compared to 2016, we see a significant increase in the number of packages purchases (+14,952,897 rub.) and the purchases total amount (+9,377,975,722 rub.), in parallel with the increase in average price per box of the hypoglycemic drug +199, 57 rub. The average price for DPP4 decreased. The cost per pack of metformin remains one of the lowest, second only to glibenclamide and gliclazide. The most expensive drugs include GLP1 group representatives. Insulin purchases have halved, when budget for GLP1 have increased by 10 times, for SGLT2 by 9.5 times, and for DPP4 by 2.1 times. In 2020, metformin gliclazide, a combination of glibenclamide with metformin, glibenclamide and vildagliptin remain leaders in the number of purchased packages. The purchase leaders in terms of budget share are: metformin, gliclazide, liraglutide, vildagliptin and dapagliflozin

CONCLUSION: There are positive trends in the demand for more effective innovative hypoglycemic drugs, however, the affordability of drugs still dominates over the feasibility of their clinical use, and a high percentage of drug turnover in the commercial sector might indicates insufficient funding for drug provision for patients with diabetes mellitus.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; drug turnover; DPP4; GLP1; SGLT2; sulfonylurea, metformin; hypoglycemic agents market.

ОБОСНОВАНИЕ

В 2022 г. сахарный диабет 1 и 2 типа (СД1 и СД2) остается глобальной проблемой как в мире, так и в Российской Федерации (РФ) [1]. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете на 01.01.2021 г., по данным Эндокринологического научного центра, составляет 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них с СД1 5,5% (265,4 тыс.), с СД2 92,5% (4,43 млн) [2].

Увеличение потребности в сахароснижающих лекарственных средствах (ЛС) и недостаточная эффективность ранее использованных подходов к терапии, особенно при СД2, привели к активным разработкам в области гипогликемических препаратов и большому объему клинических исследований [3]. Вследствие этого за последние годы на мировой фармацевтический рынок вышло значительное количество инновационных сахароснижающих препаратов новых фармакологических групп (агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП1), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ИДПП4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2). Более того, новые молекулы и торговые наименования продолжают появляться в виде монопрепаратов и различных комбинаций [4]. Новые группы сахароснижающих ЛС показали хороший профиль эффективности и безопасности [5–11].

Таким образом, современная фармакотерапия СД2 включает в себя препараты очень разных групп, лекарственных форм, разной ценовой категории и доступности, имеющие свои особенности действия и сопутствующие эффекты [12]. Все это позволяет врачу подобрать лечение с учетом всех особенностей пациента [13]. Однако на практике доступность наиболее оптимальных ЛС может быть ограничена за счет их высокой стоимости и проблем с льготным обеспечением.

Лекарственное обеспечение в РФ пациентов с СД, как социально значимым заболеванием, финансируется из государственного бюджета. В государственных закупках присутствуют и новые фармакологические группы гипогликемических ЛС [14], однако эта доля не может покрыть потребности всех пациентов, которые могли бы получить преимуществ от их использования. В связи с таким дефицитом многие врачи отдают предпочтение более старым и менее безопасным препаратам [15]. Кроме того, нередко в поликлиниках случаются перебои с поставками лекарств. Все это приводит к тому, что значительная часть больных СД в РФ покупают сахароснижающие препараты в аптеках за свой счет.

Учитывая значительное число пациентов с диагнозом СД в нашей стране, мы сочли целесообразным и интересным проанализировать структуру и объем оборота противодиабетических ЛС в розничной торговле (ритейле) за пять лет, что является ценной клинической информацией о степени внедрения актуальных рекомендаций по лечению СД2.

Закупки ЛС отражают востребованность и частоту назначения тех или иных препаратов, что позволяет оценить качество оказания медицинской помощи и соблюдение стандартов. Российский фармацевтический рынок динамично развивается и расширяется [16], следовательно, коммерческий сектор оборота лекарств является его значительной частью и должен быть исследован наравне с государственными закупками.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы было оценить динамику стоимости и объемов реализации сахароснижающих препаратов в коммерческом секторе фармацевтического рынка за 2019–2020 гг. в сравнении с 2016 г. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: 1) проанализировать объемы закупок ЛС в российские аптеки и цены на ЛС в 2016, 2019, 2020 гг.; 2) выделить лидеров и тенденции в рамках отдельных препаратов или их групп; 3) соотнести с целесообразностью, безопасностью и эффективностью назначений препаратов-лидеров на основе клинических рекомендаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ данных по закупкам сахароснижающих препаратов в аптечные организации за 2016 и 2019–2020 гг. Данные были собраны в крупных аптечных сетях и несетевых аптеках разных категорий, расположенных в разных субъектах РФ. Данные были собраны и представлены аналитическим агентством GSM Group (Россия).

Таким образом, в анализ были включены данные по розничному обороту препаратов, собранные в 95 257 аптеках по всей России. Репрезентативность и сопоставимость данных подтверждаются идентичной методологией сбора в условиях одного аналитического агентства. Срок 5 лет выбран как достаточный для оценки динамики продаж с учетом выхода на рынок большого количества новых препаратов в начале данного периода.

Таблица 1. Количество аптек, включенных в анализ (n)

Федеральный округ	Всего аптек в субъекте	Аптеки регионального центра	Сетевые аптеки	Не сетевые аптеки
Центральный ФО	28 704	13 810	24 116	4588
Северо-Западный ФО	8365	4679	7451	914
Южный ФО, включая СКФО, исключая Респ. Крым и г. Севастополь	14 714	4154	11 088	3626
Приволжский ФО	19 432	7239	17 279	2153
Уральский ФО	7481	2366	6713	768
Сибирский ФО	12 038	5175	9858	2180
Дальневосточный ФО	3099	1328	2184	913
Крымский ФО	1424	532	1215	209
Итого	95 257	39 283	79 904	15 351

Характеристика источников данных представлена в таблице 1.

Дизайн исследования

Поперечное аналитическое исследование.

Методы

В анализ включались данные: количество закупленных препаратов (в уп.), стоимость закупленных препаратов (руб.), средневзвешенные цены на отдельные препараты (руб.). Анализ проводили по группам ЛС.

Статистический анализ

Статистическая обработка материала выполнена в программе Statistica 10 с использованием методов описательной статистики. Дополнительный анализ для оценки статистической значимости качественных различий оценивали по критерию χ^2 Пирсона с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа данных закупок было отмечено, что в 2020 г., в сравнении с 2016-м, наблюдался значимый рост закупок в количестве упаковок (+14 952 897 шт.) и общей сумме закупок (+9 377 975 722 руб.) на фоне уве-

личения средневзвешенной цены на одну коробку препарата на 199,57 руб. (табл. 2, рис. 1).

Возросли закупки всех групп ЛС, кроме инсулинов, чей оборот снизился в два раза (- 744 033 шт. и -1 679 915 398 руб.). Из важных тенденций стоит отметить снижение средневзвешенной цены на ЛС группы ИДПП4 с 2016 года. на 218,38 руб. (табл. 2).

С помощью критерия χ^2 выявлено, что динамика распределения групп препаратов с 2016 по 2020 гг. различалась с высокой статистической значимостью ($p < 0,0001$), что свидетельствует не только о количественном росте продаж и/или стоимости отдельных ЛС, но также о наличии качественных изменений в структуре потребления.

В 2020 г. абсолютными лидерами по объему реализации остаются монопрепараты метформина и группа сульфонилмочевины (СМ) как по количеству упаковок (35,5 и 21,5% соответственно), так и по общей сумме закупок (49,8 и 30% соответственно).

Стоит отметить, что в 2020 г. закупки препаратов группы ИДПП4 (в рублях) достигли 20,1% и почти сравнялись долей с препаратами СМ (21,5%) (рис. 1).

Средняя стоимость упаковки метформина остается одной из самых низких (217,69 руб.), уступая только глибенкламиду и гликлазиду. К самым дорогим препаратам относятся все аргПП1, средняя цена в группе составляет 11 333,79 руб. (рис. 2).

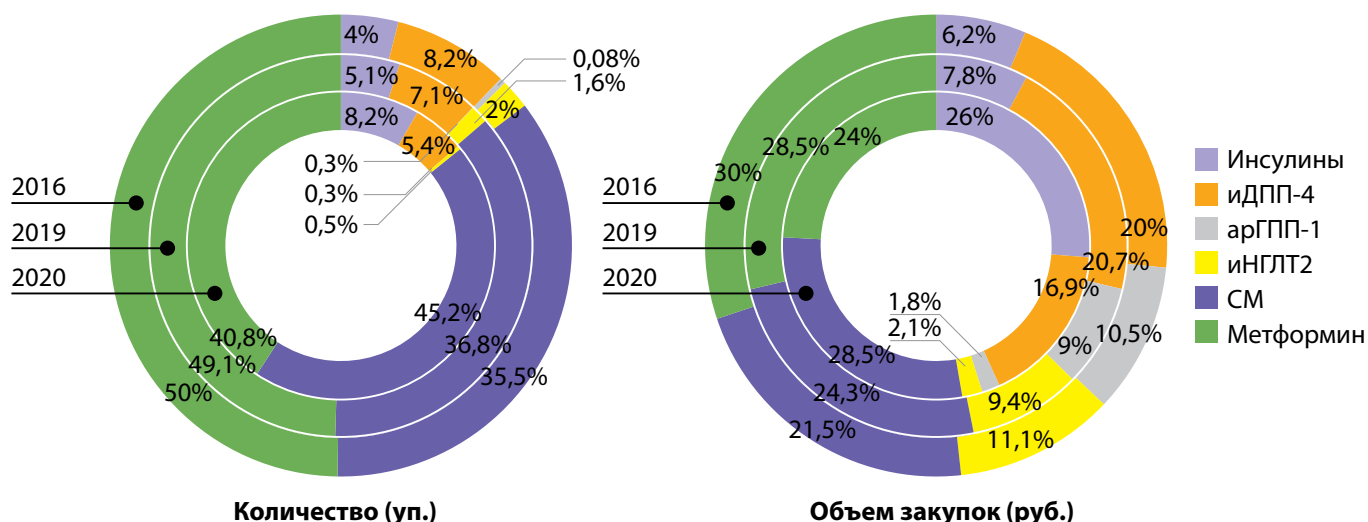


Рисунок 1. Распределение объема закупок различных групп сахароснижающих препаратов в 2016, 2019, 2020 гг.

Таблица 2. Сводная таблица оборота гипогликемических ЛС в 2016, 2019, 2020 гг.

Годы	Количество упаковок, шт.	Общая сумма закупок, руб.	Средневзвешенная цена, руб.
Всего			
2016	31 327 911	11 432 760 898	840,71
2019	46 802 240	18 883 933 891	981,81
2020	46 280 808	20 810 736 620	1040,24
Инсулины			
2016	2 597 185	2 990 360 329	1 236,12
2019	2 318 120	1 475 028 537	1 429,15
2020	1 853 152	1 310 444 931	1 379,83
иДПП4 (глиптины)			
2016	1 720 268	1 939 041 730	1 774,25
2019	3 320 020	3 911 285 055	1 638,68
2020	3 759 184	4 195 392 863	1 555,87
Аналоги арГПП1			
2016	27 07	216 240 980	5 812,75
2019	141 54	1 631 881 157	9 857,53
2020	189 489	2 186 905 964	9 999,73
иНГЛТ2 (глифлозины)			
2016	115 841	242 661 092	2 295,6
2019	696 677	1 785 837 983	2 643,37
2020	956 233	2 325 974 887	2 790,87
Сульфонилмочевина (в т.ч. комбинированные)			
2016	14 081 926	3 260 485 450	312,98
2019	17 094 214	4 597 203 541	319,53
2020	16 426 809	4 480 556 530	394,42
Метформин (монопрепараты)			
2016	12 759 729	2 751 722 473	219,69
2019	23 004 292	5 392 682 711	184,77
2020	22 966 360	6 255 294 521	252,31

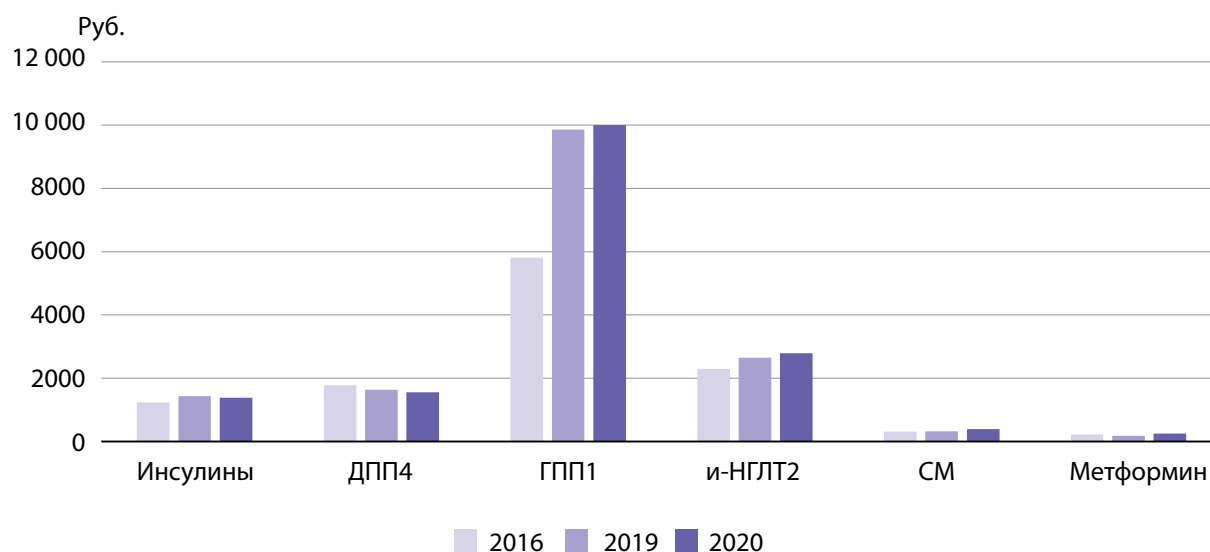


Рисунок 2. Средневзвешенная цена на 1 упаковку сахароснижающих лекарственных средств.

Кроме монопрепаратов метформина, лидерами закупок по количеству являются гликлазид, комбинация глибенкламида с метформином, глибенкламид и вилдаглиптин. Лидерами закупок по доле в бюджете являются метформин, гликлазид, лираглутид, вилдаглиптин и дапаглифлозин (рис. 1, табл. 1).

Группа препаратов иДПП4 отличается благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности, не приводит к развитию гипогликемий, в том числе ночных и, следовательно, не вызывает увеличения массы тела пациентов. Указанные преимущества обуславливают возрастающую востребованность данных ЛС и увели-

чение их доли в обороте ПССП. иДПП4 характеризуются средней активностью в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и хорошим сроком удержания эффекта [5]. Ряд публикаций свидетельствует также о протективном действии на бета-клетки поджелудочной железы [6], что представляется крайне перспективным.

Вилдаглиптин остается наиболее востребованным ЛС из иДПП4 в 2020 г. — как в виде монопрепарата (Галвус), так и в комбинации с метформином (ГалвусМет). Значимую долю представляют алоглиптин (Випидия) и ситаглиптин (Янувия, Кселевия), в т.ч. комбинации с метформином (табл. 3, рис. 3).

Таблица 3. Оборот препаратов группы иДПП4 в 2016, 2019, 2020 гг.

Препарат	Год	Количество упаковок, шт.	Общая сумма закупок, руб.
Алоглиптин	2016	65 559	74 152 682
	2019	390 745	486 233 113
	2020	430 181	536 207 429
Вилдаглиптин	2016	1 442 196	1 458 548 537
	2019	2 408 846	2 410 509 276
	2020	2 690 919	2 482 315 973
Линаглиптин	2016	48 326	73 177 016
	2019	140 976	235 270 045
	2020	174 160	285 991 689
Ситаглиптин	2016	131 221	262 044 313
	2019	327 040	663 286 486
	2020	398 834	769 699 600
Саксаглиптин	2016	28 966	72 119 182
	2019	51 601	115 386 223
	2020	51 937	111 197 058
Гозоглиптин	2016	0	0
	2019	812	599 912
	2020	11 675	8 697 007
Эвоглиптин	2016	0	0
	2019	0	0
	2020	1 478	1 284 107

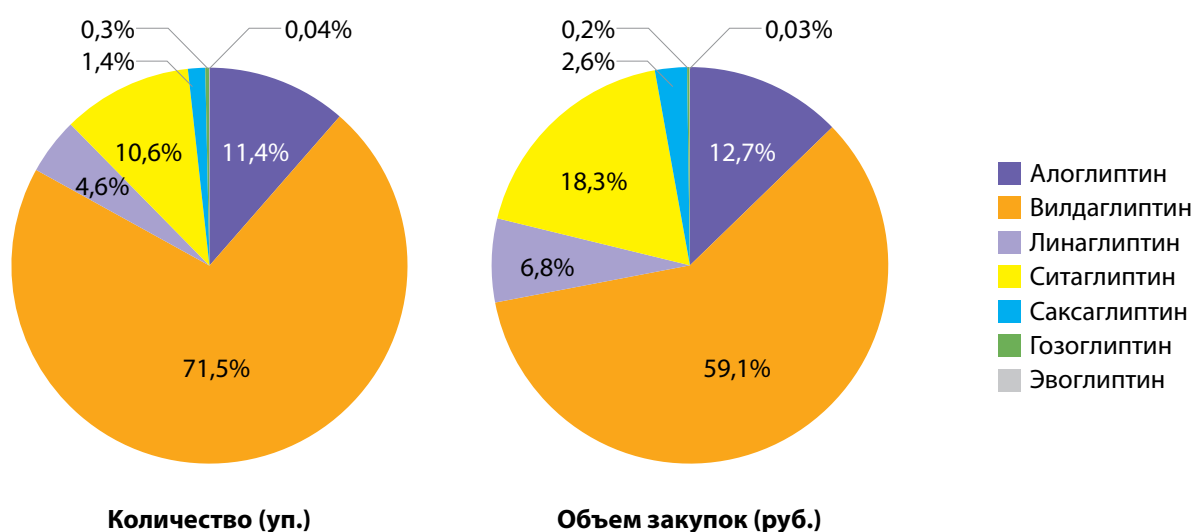


Рисунок 3. Распределение количества упаковок и объема закупок иДПП4 в аптечных организациях, 2020 г.

Обращает на себя внимание неожиданно низкий оборот препаратов саксаглиптина (Онглиз, Комбоглиз) в коммерческом секторе, тогда как именно эти препараты преобладают в государственных закупках и составляют большую часть назначений эндокринологов в городских поликлиниках.

ЛС из группы арГПП1 являются инновационными препаратами, которые эффективно и мощно влияют на патогенез СД2 на нескольких уровнях. Данная группа препаратов не только восстанавливает физиологическую реакцию инсулина на прием углеводов и нормализует обмен глюкозы, но и выраженно снижает массу

тела пациентов [7, 8]. Лидерство в группе арГПП1, как и в 2016 г., остается за лираглутидом, который представлен на рынке в виде двух форм — Саксенда и Виктоза (54,6% доля в рознице, 63,1% доля в бюджете). Отмечается при этом снижение реализации препарата на фоне выхода на рынок дулаглутида (Трулисити) и семаглутида (Оземпик), ликсисенатида в комбинации с инсулином гларгин (Соликва) (рис. 4, табл. 4).

Рост закупок препаратов группы иНГЛТ2 в 9,5 раза с 2016 г. можно интерпретировать как позитивную тенденцию в связи с доказанными во многих международных исследованиях эффектами кардио- и нефропротекции

Таблица 4. Оборот группы препаратов арГПП1 в 2016, 2019, 2020 гг.

Препарат	Год	Количество упаковок, шт.	Общая сумма закупок, руб.
Эксенатид	2016	7 110	31 830 279
	2019	2 786	15 086 904
	2020	827	5 328 760
Лираглутид	2016	19 454	182 375 605
	2019	92 727	1 136 114 262
	2020	103 564	1 380 187 206
Ликсисенатид	2016	507	2 035 096
	2019	3 629	16 871 339
	2020	19 513	24 478 362
Семаглутид	2016	0	0
	2019	0	0
	2020	12 898	126 004 765
Дулаглутид	2016	0	0
	2019	42 399	463 808 652
	2020	64 258	635 287 311

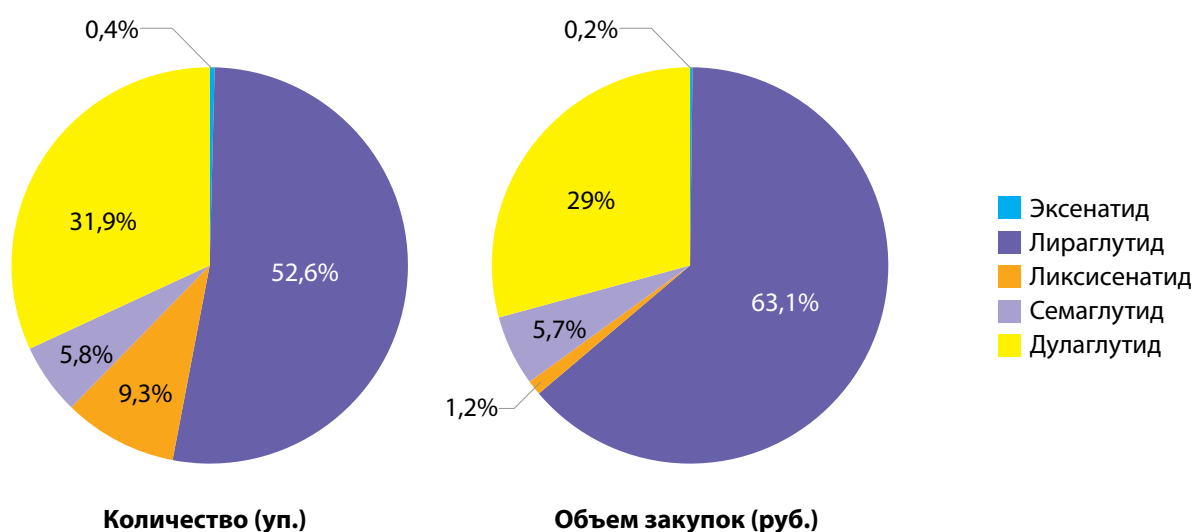


Рисунок 4. Распределение количества упаковок и объема закупок арГПП1 в аптечных организациях, 2020 г.

этих ЛС [9, 10, 17]. В 2020 г. первенство в группе поровну делят дапаглифлозин (Форсига) и эмпаглифлозин (Джардинс), в том числе в комбинации с метформином. Средневзвешенная цена дапаглифлозина при этом остается несколько ниже средневзвешенной цены эмпаглифлозина (табл. 5, рис. 5).

Группа препаратов СМ хорошо изучена и давно применяется в терапии СД2. Эти ЛС достаточно снижают уровень HbA_{1c} и долгое время были во 2-й линии терапии при недостаточной эффективности метформина в отношении снижения уровня HbA_{1c} . Однако именно эта группа сопряжена с низким профилем безопасности, прежде всего — высоким риском гипогликемий, приводящих к последующему увеличению потребности в пище и гипергликемии [3].

Есть данные, что препараты СМ своим мощным влиянием на секрецию инсулина приводят к быстрому истощению аппарата бета-клеток поджелудочной железы, снижению контроля терапии, повышению потребности в инсулине и быстрому развитию осложнений [15].

Гликлазид и комбинация глибенкламида с метформином лидируют в группе препаратов СМ. Меньший

процент приходится на глимепирид. Такой препарат группы СМ, как глипизид, исчез из аптечных закупок в 2019–2020 гг. (рис. 6, табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Период 2019–2020 гг. отражает картину максимально-го количества продаж инновационных ЛС терапии СД2, вышедших на рынок в 2016–2019 гг. За счет большого количества разносторонних клинических исследований и активной работы фармацевтических компаний в отношении медицинской информации, несмотря на недолгий период введения в практику, новые ЛС активно используются и очевидно вносят позитивный вклад в компенсацию и клинические исходы СД2. Например, с 2016 г. до 2020 г. средняя длительность СД2 до момента смерти пациентов увеличилась с 11,0 до 11,4 года. Доля пациентов с целевым $HbA_{1c} < 7\%$ повысилась с 51,9 до 52,1%, с $HbA_{1c} \geq 9,0\%$ — уменьшилась с 8,9 до 8,0% [2].

Согласно полученным данным, можно говорить о нескольких позитивных тенденциях в структуре закупок сахароснижающих препаратов.

Таблица 5. Оборот группы препаратов ИНГЛТ 2 в 2016, 2019, 2020 гг.

Препарат	Год	Количество упаковок, шт.	Общая сумма закупок, руб.
Дапаглифлозин	2016	90 238	194 949 104
	2019	377 074	881 805 851
	2020	504 094	1 110 579 917
Канаглифлозин	2016	899	2 693 752
	2019	7450	26 526 430
	2020	6329	22 098 860
Эмпаглифлозин	2016	24 704	45 018 236
	2019	311 255	874 721 936
	2020	426 937	1 137 746 487
Ипраглифлозин	2016	0	0
	2019	898	2 783 766
	2020	18 873	55 549 623

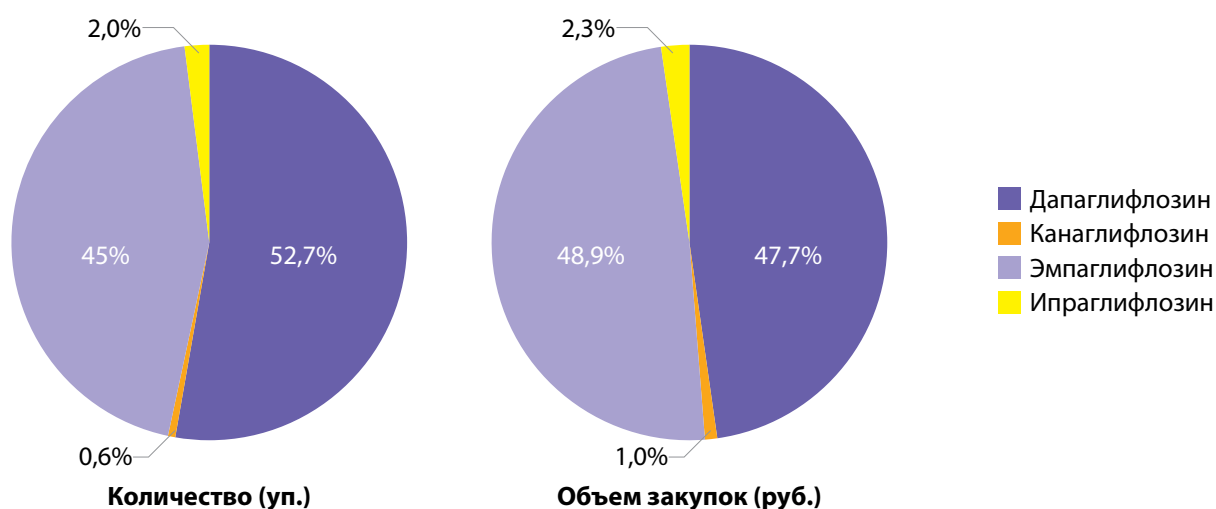


Рисунок 5. Распределение объема упаковок и закупок ИНГЛТ2 в аптечных организациях, 2020 г.

Таблица 6. Оборот группы препаратов сульфонилмочевины в 2016, 2019, 2020 гг.

Препарат	Год	Количество упаковок, шт.	Общая сумма закупок, руб.
Глибенкламид	2016	2 048 121	247 624 688
	2019	2 170 762	295 872 506
	2020	1 838 829	258 728 110
Глибенкламид+метформин	2016	3 427 320	804 845 575
	2019	3 154 517	920 382 341
	2020	2 970 049	944 308 175
Гликвидон	2016	146 489	53 741 983
	2019	140 545	64 403 460
	2020	131 883	62 071 523
Гликлазид	2016	7 135 277	1 504 051 996
	2019	10 096 354	2 423 716 714
	2020	10 057 802	2 322 969 706
Гликлазид+метформин	2016	51 359	16 620 370
	2019	52 386	12 294 610
	2020	27 026	12 284 672
Глимепирид	2016	1 060 706	517 524 472
	2019	1 291 887	724 696 689
	2020	1 197 788	708 697 986
Глимепирид+метформин	2016	212 217	116 014 831
	2019	187 763	155 927 194
	2020	203 432	171 496 358
Глипизид	2016	437	61 535
	2019	0	0
	2020	0	0

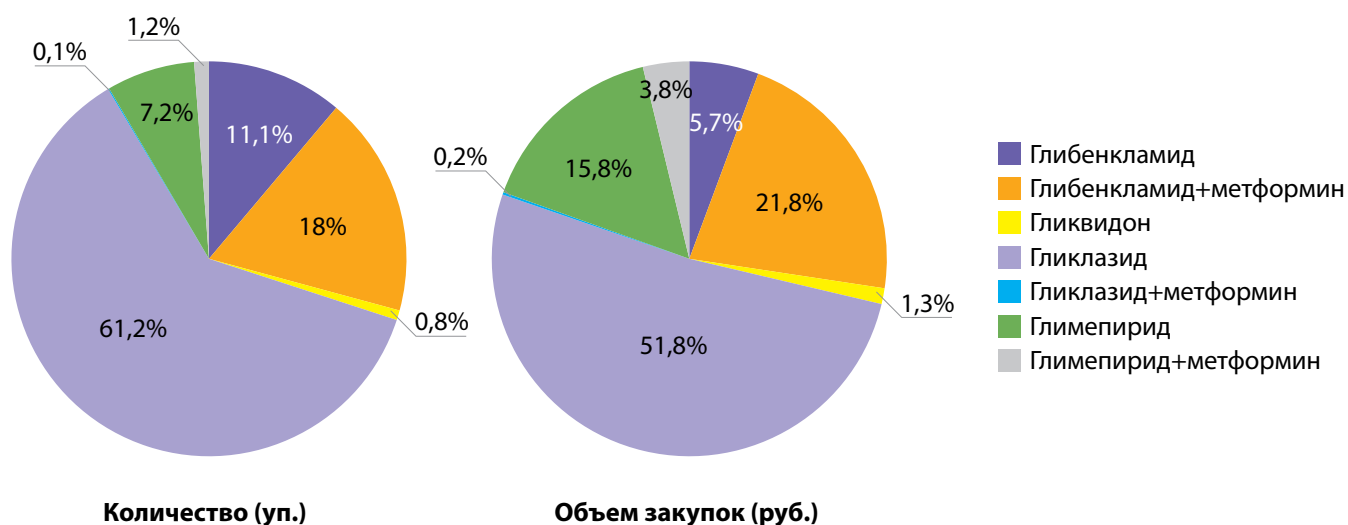


Рисунок 6. Распределение количества упаковок и объема закупок ЛС из группы СМ в аптечных организациях, 2020 г.

- Увеличился оборот инновационных сахароснижающих средств групп ИДПП4, арГПП1 и ИНГЛТ2. Этот факт косвенно свидетельствует о том, что новые подходы в лечении СД2, отраженные в российских и международных клинических рекомендациях, реализуются на практике. Использование новых групп ЛС обеспечивает лучшую компенсацию СД2 и благоприятно сказывается на исходах заболевания.
- Сохраняется высокая доля метформина среди общей реализации гипогликемических ЛС, который является золотым стандартом терапии СД2. Отмечается снижение цены на препараты группы ИДПП4 с 2016 г., что говорит о повышении их доступности для пациентов.
- Тем не менее нельзя не отметить ряд проблем, который продолжает существовать.
- Общее увеличение объемов реализации говорит о возрастающей потребности в лекарственной терапии СД2, что обусловлено неуклонным увеличением количества пациентов с данным диагнозом.
- В среднем отмечается рост цен на сахароснижающие ЛС, как и на большинство фармацевтических препаратов, что отражает наличие инфляции.
- Высокая реализация препаратов СМ говорит о том, что внедрение современных подходов к лечению СД2 все еще недостаточное и неудовлетворительное. Очевидно, что среди врачей и пациентов сохраняется высокий запрос на эту старую, недостаточно безопасную группу гипогликемических ЛС в связи с ее низкой стоимостью.
- Более эффективной и современной терапии пациенты с СД2 предпочитают хорошо известные дешевые препараты, следовательно, происходит доминирование ценовой доступности ЛС над целесообразностью их клинического применения (эффективностью и безопасностью).

Особый интерес представляет снижение оборота инсулинов в 2 раза в коммерческом секторе с 2016 г. по 2020 г. — как по количеству упаковок, так и по доле в бюджете (в процентах и в абсолютных цифрах). Данная тенденция, по мнению авторов, связана с улучшением в этот период льготного обеспечения препаратами инсулинов.

По данным агентства Headway Company, в январе-июне 2020 г. объем государственных закупок препаратов достиг 164 млрд руб., что на 41% больше, чем за тот же период 2019 г. В частности, «Герофарм» в 2020 г. удвоил продажи в госсекторе, обеспечив более 10% закупок, а объем госконтрактов компании на инсулины в 2020 г. вырос более чем вдвое, до 1,8 млрд руб. Основную долю составили закупки аналогов лантуса и хумалого. При этом в 2022 г. на фоне большого количества отмененных тендеров и снижения объемов льготного обеспечения снова наблюдается рост продаж инсулинов в аптеках (данные Headway Company). Таким образом, можно говорить о зависимости оборота препаратов в коммерческом секторе от степени государственного обеспечения.

Тем не менее высокий процент оборота препаратов в коммерческом секторе говорит о все еще недостаточном финансировании лекарственного обеспечения пациентов с СД2 за счет государства, что в первую очередь касается препаратов с истекшим сроком патента и не имеющих генерических аналогов.

Анализ предоставленных нами данных во многом соответствует опубликованным данным официального регистра, составленного на основании назначений государственных поликлиник [2]. На 2020 г. структура терапии при СД2: пероральные препараты (ПССП) — 76,2% пациентов (монотерапия — 44,1%; комбинация 2 ПССП — 28,9%, 3 ПССП — 3,2%), инсулинотерапия — 18,8%, без медикаментозной терапии — 4,9%. Сократилось количество пациентов на монотерапии инсулинами (с 8,3 до 7,9%) и получающих один ПССП (с 51,5 до 46,4%), возросло количество назначений 2,3 и более ПССП. В качестве монотерапии и комбинации 2 препаратов со значительным перевесом преобладают метформин и СМ (до 82% назначений). Однако доля ИДПП4 выросла с 3,5 до 8,95%, ИНГЛТ2 — с 0,5 до 3,3%, арГПП1 — с 0,1 до 0,3% [2].

Таким образом, среди лидирующих препаратов и в государственном, и в коммерческом секторе в первую очередь необходимо отметить относящиеся к ценовому сегменту до 500 руб. за упаковку. Именно средства, стоящие меньше этой суммы, составляют основу фармацевтического рынка сахароснижающих препаратов, к ним относятся препараты производные СМ и метформин.

Инсулин и его аналоги также занимают значительное место как в государственном, так и в коммерческом сегменте рынка, а востребованность инновационных препаратов оказывается значительно выше в коммерческом секторе. Все это свидетельствует о вероятной нехватке льготного обеспечения этими препаратами.

Данная информация отражает ситуацию с реализацией ЛС терапии СД2 по продажам, но не по назначениям, при этом тенденция сохраняется. Однако можно утверждать, что значительную часть рынка сахароснижающих средств занимает коммерческий сектор. Исходя из представленных данных, можно сделать вывод о востребованности новых и более эффективных ЛС, а также необходимости их внедрения на фармацевтический рынок РФ, при этом цена реализации остается значительной проблемой, ограничивая доступность большей части граждан к инновационным препаратам.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленные нами данные отражают значительную долю объема ритейла, но представляют только часть оборота гипогликемических средств в РФ. Данные по закупкам ЛС динамические, в связи с этим сложны в сборе и интерпретации, поэтому могут быть неоднородными. Наше исследование позволяет только отразить ряд тенденций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Коммерческий сектор оборота гипогликемических ЛС занимает значительную долю в общем обороте данной группы препаратов. Он зависит от объема льготного обеспечения и несет дополнительную информацию о степени внедрения актуальных клинических рекомендаций в практику.
2. В 2020 г., в сравнении с 2016-м, отмечается значимый рост закупок в количестве упаковок (+14 952 897 шт.)

- и общей сумме закупок (+9 377 975 722 руб.), на фоне увеличения средневзвешенной цены на одну коробку препарата на 199,57 руб.
- Снизилась средняя цена на иДПП4. Стоимость упаковки метформина остается одной из самых низких, уступая только глибенкламиду и гликлазиду. К самым дорогим препаратам относятся все арГПП1. В 2 раза снизились закупки инсулинов, в 10 раз возросли затраты на арГПП1, в 9,5 раза — на иНГЛТ2, в 2,1 раза — на иДПП4.
 - В 2020 г. лидерами по количеству закупленных упаковок остаются метформин, гликлазид, комбинация глибенкламида с метформином, глибенкламид и вилдаглиптин. Лидерами закупок по доле в бюджете являются метформин, гликлазид, лираглутид, вилдаглиптин и дапаглифлозин.
 - Отмечаются позитивные тенденции в востребованности более эффективных инновационных ПССП, однако до сих пор происходит доминирование ценовой доступности ЛС над целесообразностью их клиниче-

ского применения, а высокий процент оборота препаратов в коммерческом секторе, вероятно, говорит о недостаточном финансировании лекарственного обеспечения пациентов с СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа поддержана РНФ (проект №20-75-10013).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Куркин Д.В., Колосов Ю.А. — разработка концепции исследования и научное консультирование; Бакулин Д.А., Робертус А.И., Иванова О.В., Кудрин Р.А. — сбор материала, составление таблиц; Крысанов И.С. — статистический анализ; Макарова Е.В. — написание текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mori K, Ando T, Nomura T, et al. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(S1):S4-S7. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-Srev>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- Eriksson JW, Eliasson B, Bennet L, Sundström J. Registry-based randomised clinical trials: a remedy for evidence-based diabetes care? *Diabetologia*. 2022;65(10):1575-1586. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05762-x>
- Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №3. — С. 4-10. [Dedov II. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. *Diabetes mellitus*. 2013;16(3):4-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-811>
- Rehman MB, Tudrej BV, Soustre J, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab*. 2017;43(1):48-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.09.005>
- Röhrborn D. DPP4 in diabetes. *Front Immunol*. 2015;6(S1):S4-S7. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00386>
- Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12(S1):204201882199732. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018821997320>
- Gu J, Meng X, Guo Y, et al. The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2016;6(1):32714. doi: <https://doi.org/10.1038/srep32714>
- Pozo Garcia L, Thomas SS, Rajesh H, Navaneethan SD. Progress in the management of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(5):456-463. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000811>
- Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2021;6(1):n1091. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1091>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24 — №51 — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Feingold KR. *Oral and Injectable (Non-Insulin) Pharmacological Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes*. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015) // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 5-23. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Initiation and intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus: Update of Russian Association of Endocrinologists expert consensus document (2015). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):5-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM201515-23>
- Попович Л.Д., Шестакова М.В., Потапчик Е.Г., и др. Выгодно ли государству обеспечивать больных сахарным диабетом, находящихся на инсулинотерапии, средствами для проведения самоконтроля уровня глюкозы крови по нормативным потребностям? // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №2. — С. 108-118. [Popovich LD, Shestakova MV, Potapchik EG, et al. Is it beneficial to the state to provide insulin-treated diabetic patients with public funds for self-monitoring blood glucose? *Diabetes mellitus*. 2017;20(2):108-118 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/7077>
- Volke V, Katus U, Johansson A, et al. Systematic review and meta-analysis of head-to-head trials comparing sulfonylureas and low hypoglycaemic risk antidiabetic drugs. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):251. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01158-5>
- Костин К.Б., Шанава Л.А. Ключевые тенденции развития российского фармацевтического рынка в условиях неопределенности // *Экономика, предпринимательство и право*. — 2022. — Т. 12. — №5. — С. 1639-1658. [Kostin KB, Shanava LA. Key trends in the development of the Russian pharmaceutical market in the face of uncertainty. *Economics, entrepreneurship and law*. 2022;12(5):1639-1658 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18334/epp.12.5.114635>
- Шестакова М.В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и CANVAS // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 592-601. [Shestakova MV. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME and CANVAS. *Diabetes mellitus*. 2019;22(6):592-601. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10289>

Рукопись получена: 22.11.2022. Одобрена к публикации: 09.03.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Макарова Екатерина Владимировна**, к.м.н. [Ekaterina V. Makarova, PhD in medicine]; адрес: Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1 [address: Delegatskaya str., 20/1, 127473, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>; SPIN-код: 1305-6152; e-mail: rue-royal@inbox.ru

Куркин Денис Владимирович, д.фарм.н., доцент [Denis V. Kurkin, doctor of pharmacy, ass. professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>; SPIN-код: 8771-1461; e-mail: strannik986@mail.ru

Крысанов Иван Сергеевич, к.фарм.н., доцент [Ivan S. Krysanov, PhD in pharmacy, ass. professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>; SPIN-код: 1290-4976; e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Бакулин Дмитрий Александрович, к.м.н. [Dmitry A. Bakulin, PhD in medicine]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4694-3066>; SPIN-код: 3339-7228; e-mail: mbfdoc@gmail.com

Робертус Александра Игоревна, к.б.н. [Aleksandra I. Robertus, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-5245>; SPIN-код: 3102-7513; e-mail: spirea@mail.ru

Иванова Ольга Викторовна, к.фарм.н. [Olga V. Ivanova, PhD in pharmacy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4333-322X>; SPIN-код: 1255-6750; e-mail: ovivanova134@mail.ru

Колосов Юрий Анатольевич, к.м.н., доцент [Yurii A. Kolosov, PhD in medicine, ass. professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1506-2565>; SPIN-код: 7585-8249; e-mail: tronk79@gmail.com

Кудрин Родион Александрович, д.м.н., доцент [Rodion A. Kudrin, MD, PhD, ass. professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-6742>; SPIN-код: 5485-9609; e-mail: rodion.kudrin@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Куркин Д.В., Макарова Е.В., Крысанов И.С., Бакулин Д.А., Робертус А.И., Иванова О.В., Колосов Ю.А., Кудрин Р.А. Характеристики закупок сахароснижающих лекарственных средств в коммерческом секторе в динамике за 2016–2020 гг. // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 50-60. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13200>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kurkin DV, Makarova EV, Krysanov IS, Bakulin DA, Robertus AI, Ivanova OV, Kolosov YA, Kudrin RA. Characteristics of purchases of hypoglycemic agents in pharmacy retail sector in 2016–2020 years dynamics. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):50-60. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13200>



СИНЕРГИЯ В ДЕЙСТВИИ ГАМК И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

© И.Н. Тюренков¹, Т.Н. Файбисович², Д.А. Бакулин^{1*}

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Сахарный диабет (СД) является ведущей причиной преждевременной смертности и инвалидизации. Несмотря на значительное число препаратов, эффективность терапии, направленной на нормализацию уровня гликемии и предупреждение осложнений, не в полной мере удовлетворяет врачей и пациентов. Поэтому продолжается поиск новых подходов для профилактики и лечения СД и его осложнений. Значительные ресурсы используются для разработки новых препаратов, но в последнее время обосновывается возможность использования «старых» широкодоступных средств с вновь открытыми плеiotропными свойствами. К таким могут быть отнесены препараты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и средства, прямо или косвенно активирующие ГАМК-ергическую передачу, обладающие выраженным панкреопротективным действием, что широко обсуждается в зарубежной литературе в последние 10–15 лет. Однако в отечественной литературе подобных публикаций немного.

Установлено, что содержание ГАМК в β -клетках у пациентов с СД 1 и 2 типа снижается, и это коррелирует с тяжестью течения заболевания. Генетическая супрессия ГАМК_A рецепторов вызывает значительное снижение массы β -клеток и стимулированной глюкозой секреции инсулина, что подтверждает важное значение ГАМК в обеспечении гомеостаза глюкозы и целесообразность восполнения дефицита ГАМК при СД ее дополнительным введением. Установлено, что у животных с СД ГАМК подавляет апоптоз и стимулирует регенерацию β -клеток, увеличивает β -клеточную массу и продукцию инсулина.

Получены экспериментальные данные, свидетельствующие о синергетическом действии ГАМК при комбинированном применении с агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ингибиторами дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), когда наблюдается более выраженное панкреопротективное действие, обусловленное снижением окислительного и нитрозативного стресса, воспаления, повышением уровня белка Клото, активности Nrf-2 и ферментов антиоксидантной защиты, подавлением активности NF- κ B и экспрессии провоспалительных цитокинов. В итоге все это приводит к снижению апоптоза и гибели β -клеток, увеличению β -клеточной массы, продукции инсулина и одновременно снижению уровня глюкагона, инсулинорезистентности.

В обзоре обосновывается целесообразность применения ГАМК и препаратов с положительным ГАМК-ергическим действием в комбинации с антидиабетическими средствами нового поколения: агонистами рецепторов ГПП-1, ингибиторами ДПП-4 и ингибиторами НГЛТ-2 с целью повышения их антидиабетического потенциала.

Поиск осуществлялся в базах Pubmed, eLibrary, Medline по ключевым словам: сахарный диабет, гамма-аминомасляная кислота, глюкагоноподобный пептид-1, агонисты рецепторов ГПП-1, глюкозозависимый инсулиотропный пептид, ингибиторы дипептидилпептидазы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Поиск осуществлялся за период с 2000 по 2022 гг., но в обзоре представлены результаты исследований, опубликованные преимущественно за последние 3 года, что обусловлено требованиями журнала к максимальному объему работы и числу источников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГАМК; β -клетки; α -клетки; сахарный диабет.

SYNERGISTIC EFFECTS OF GABA AND HYPOGLYCEMIC DRUGS

© Ivan N. Tyurenkov¹, Tatyana I. Faibisovich², Dmitry A. Bakulin^{1*}

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Diabetes mellitus (DM) is the leading cause of premature death and disability. Despite a significant number of drugs, the effectiveness of therapy aimed at normalizing the level of glycemia and preventing complications does not fully satisfy doctors and patients. Therefore, the search for new approaches for the prevention and treatment of DM and its complications continues. Significant resources are used to develop new drugs, but recently the possibility of using «old» widely available drugs with newly discovered pleiotropic properties has been substantiated. These may include preparations of gamma-aminobutyric acid (GABA) and agents that directly or indirectly activate GABAergic transmission, which have a pronounced pancreatic protective effect, which has been widely discussed in foreign literature over the past 10–15 years. However, there are few such publications in the domestic literature.

It has been established that the content of GABA in β -cells in patients with type 1 and type 2 diabetes is reduced and this correlates with the severity of the disease. Genetic suppression of GABA receptors causes a significant decrease in the mass



of β -cells and glucose-stimulated insulin secretion, which confirms the importance of GABA in ensuring glucose homeostasis and the advisability of replenishing the GABA deficiency in DM with its additional administration. It has been established that in animals with DM, GABA suppresses apoptosis and stimulates the regeneration of β -cells, increases β -cell mass and insulin production.

Experimental data have been obtained indicating a synergistic effect of GABA when combined with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, DPP-4 inhibitors and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors, when a more pronounced pancreoprotective effect is observed, due to decrease in oxidative and nitrosative stress, inflammation, increase in the level of Klotho protein, Nrf-2 activity and antioxidant defense enzymes, suppression of NF- κ B activity and expression of pro-inflammatory cytokines. As a result, all this leads to a decrease in apoptosis and death of β -cells, an increase in β -cell mass, insulin production and, at the same time, a decrease in glucagon levels and insulin resistance.

The review substantiates the feasibility of using GABA and drugs with a positive GABAergic effect in combination with new generation antidiabetic agents: GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors in order to increase their antidiabetic potential.

The search was carried out in the databases Pubmed, eLibrary, Medline. Keywords: diabetes mellitus, gamma-aminobutyric acid, glucagon-like peptide-1, GLP-1 receptor agonists, glucose-dependent insulinotropic peptide, dipeptidyl peptidase inhibitors, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. The search was carried out from 2000 to 2022, but the review presents the results studies published mainly in the last 3 years, due to the requirements of the journal for the maximum amount of work and the number of sources.

KEYWORDS: GABA; β -cells; α -cells; diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) ввиду его широкой распространенности и тяжести осложнений является важнейшей медицинской, социальной и экономической проблемой [1]. В РФ число пациентов с СД за последние 20 лет увеличилось более чем в 2 раза: по данным регистра больных с СД, 1.01.2021 на диспансерном учете состояли 4 799 552 (3,23%) пациента [2]. По прогнозам Международной диабетической ассоциации, численность пациентов с СД к 2040 г. достигнет 642 млн человек [2].

Применение современных препаратов позволило значительно улучшить качество жизни лиц, страдающих СД. Однако более чем у 2/3 пациентов не удается достичь целевых значений гликемии, также не всегда удается предупредить потерю β -клеток поджелудочной железы и многочисленные осложнения СД. Это побуждает искать новые мишени и новые препараты, использовать комбинированную терапию, разрабатывать новые стратегии и новые технологии лечения СД [1, 3, 4].

СД 1 и 2 типа связан с прогрессирующей гибелью β -клеток при участии иммунной системы и воспаления, окислительного и нитрозативного стресса, глюкозо- и липотоксичности. Одним из направлений лечения СД является применение лекарственных средств, подавляющих апоптоз и гибель β -клеток и активирующих их пролиферацию и регенерацию, повышение продукции инсулина [5–9]. Такие свойства были отмечены у инкретинов, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) и др., но при монотерапии не всегда удается достичь нормогликемии, снижения апоптоза и гибели β -клеток, усиления их регенерации и увеличения β -клеточной массы, предупредить развитие осложнений СД [9].

С целью повышения эффективности антидиабетической терапии СД широко используется комбинация 2 и даже 3 гипогликемических препаратов, дающих синергетический эффект [4, 10].

В последние годы опубликован ряд исследований, посвященных синергическому действию ГАМК и некоторых гипогликемических средств последнего поколения,

отражающих их влияние на гомеостаз глюкозы, функционирование β -клеток, формирование дополнительных положительных терапевтических эффектов [9].

В данном обзоре мы приводим данные, свидетельствующие о синергическом взаимодействии ГАМК и препаратов с ГАМК-ергическим действием в комбинации с препаратами, оказывающими инкретиноподобное действие: агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1Р), ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и НГЛТ-2, предварительно рассмотрев их класс-специфические свойства, включая и плеiotропные.

Поиск осуществлялся в базах Pubmed, eLibrary, Medline по ключевым словам: сахарный диабет, гамма-аминомасляная кислота, глюкагоноподобный пептид-1, агонисты ГПП-1Р, глюкозозависимый инсулинтропный пептид (ГИП), ингибиторы дипептидилпептидазы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2. Поиск осуществлялся за период с 2000 по 2022 гг., но в обзоре представлены результаты исследований, опубликованные преимущественно за последние 3 года, что обусловлено требованиями журнала к максимальному объему работы и числу источников.

РОЛЬ ГАМК В РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Со времени открытия ГАМК и ее тормозных свойств в головном мозге (ГМ) многое из наших представлений о ее физиологической роли существенно изменилось. Было установлено, что ГАМК определяется практически во всех тканях и органах. В тканях поджелудочной железы содержание ГАМК сопоставимо с таковым в ГМ и высоко экспрессируется в α - и β -клетках островков Лангерганса [6, 11]. Содержание ГАМК в β -клетках у пациентов с СД 1 и 2 типа снижается, и нарушается секреция инсулина [12, 13]. Это подтверждает утверждение, что потеря ГАМК коррелирует с патогенезом СД [8].

В островках поджелудочной железы в инсулин-продуцирующих β -клетках экспрессируются ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторы, которые кодируются разными внутриклеточными путями и формируют различные

механизмы передачи сигналов [6, 12, 14, 15]. После высвобождения ГАМК влияет на активность α - и β -клеток поджелудочной железы через ионотропные ГАМК_A-рецепторы и метаботропные ГАМК_B-рецепторы. Действие ГАМК на α - и β -клетки различается, на первые оказывает ингибирующее действие, снижая продукцию и высвобождение глюкагона, на β -клетки — стимулирующее действие, увеличивая секрецию инсулина [15].

ГАМК в β -клетках поджелудочной железы через ГАМК_A-рецепторы активирует кальций-зависимые сигнальные пути и вольтаж-зависимые каналы, запускает сигнальные каскады PI3K/Akt, CREB-IRS-2 и SIRT-1, что может быть определяющим в регуляции массы и функций β -клеток [11, 15].

Ожирение играет ключевую роль в развитии инсулинорезистентности, СД и его осложнений [16, 17]. Поэтому снижение инсулинорезистентности является самостоятельной задачей профилактики и лечения СД. ГАМК обладает терапевтическим потенциалом против ожирения, что связано с подавлением окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикула (ЭР). ГАМК снижала экспрессию адипогенного фактора транскрипции PPAR- γ в жировой ткани и печени мышей, получавших богатую жиром и высококалорийную пищу. С помощью ГАМК контролируется активность НАДФН-оксидазы (NOX4) при дисметаболизме, связанном с высокожировой и богатой углеводами пищей, вызывающий распад IRE-1 α , сульфонирующий RIDD-SIRT. Введение ГАМК значительно повышало уровни AMPK и SIRT-1 у мышей с ожирением [17], снижало инсулинорезистентность, увеличивало уровень гликогена в печени, улучшало липидный спектр, снижало уровень глюкозы и гликированного гемоглобина [18, 19]. ГАМК значительно снижала инсулинорезистентность за счет активации экспрессии гена переносчика глюкозы (GLUT-4), подавления пути глюконеогенеза в печени, снижения экспрессии генов FOXO1 и Pepsin и одновременного увеличения экспрессии генов IRS-2 и Akt2 [18]. ГАМК стимулирует фосфорилирование CREB через цАМФ-элемент связывающий белок (AMPK), известный как ключевой фактор транскрипции, ответственный за поддержание гена инсулина и выживание β -клеток, что способствует увеличению β -клеточной массы. Трофические эффекты ГАМК формируются через активацию сигнальных путей Akt и CREB независимо друг от друга, но для оптимального ответа необходима активация обоих путей. Участие Ca²⁺ и CREB и зависимость от них активация глюкозой IRS-2 β -клеток важна для пластичности ответа β -клеток на повышенную потребность в инсулине. ГАМК-индуцированная активация CREB одновременно связана с повышенным уровнем экспрессии транскрипта IRS-2 [6, 15, 20].

Роль ГАМК-ергической системы в регуляции углеводного обмена подтверждается и тем, что генетическая супрессия ГАМК_A-рецепторов значительно снижала массу β -клеток и стимулированную глюкозой секрецию инсулина, что приводило к нарушению гомеостаза глюкозы [8, 9].

СД 1 и 2 типа сопряжены с потерей β -клеток и β -клеточной массы и, вследствие этого с недостаточной продукцией инсулина и гипергликемией [5, 6, 9, 12]. Данные последних лет свидетельствуют о выраженном митогенном и панкреопротективном действии ГАМК и веществ

с ГАМК-ергическим действием. Мишени, через которые ГАМК оказывает это действие (белок Клото, NF-kB, Nrf2, SIRT, FOXO, PI3K/Akt, CREB-IRS2 и др.), объясняют способность ГАМК подавлять апоптоз, гибель, дедифференцировку, а с другой стороны — активировать репликацию, регенерацию, дифференцировку β -клеток, увеличение β -клеточной массы и повышение секреции инсулина [8, 9, 15, 20].

Важным свойством ГАМК у животных с СД является повышение продукции белка Клото (БК), который подавляет активность транскрипционного ядерного фактора NF-kB, повышает экспрессию Nrf-2 и вследствие этого повышает активность ферментов антиоксидантной системы, снижает продукцию активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов, экспрессию индуцибельной NO-синтазы [14, 21–23].

Важными для лечения СД 1 и 2 типа являются иммуномодулирующие свойства веществ с ГАМК-позитивным действием. Эти свойства подтверждены и в клинических исследованиях, в которых установлено, что ГАМК может снижать провоспалительные профили мононуклеарных клеток периферической крови и CD4⁺-T-клеток у пациентов с СД1 типа [14, 23].

Изучение механизмов участия системы ГАМК в регуляции функции, чувствительности β -клеток к глюкозе, углеводного гомеостаза открывает новые аспекты терапевтического антидиабетического потенциала ГАМК и веществ, активирующих ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторы [6, 9, 12, 15, 20, 24].

Таким образом, защитная функция ГАМК в клетках поджелудочной железы, в других процессах регуляции углеводного обмена многогранна, не сводится к одному фактору или сигнальному пути и не полностью изучена.

Все представленное может лежать в основе синергетического действия при комбинации ГАМК с разными антидиабетическими средствами.

СИСТЕМА ИНКРЕТИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

СД 2 типа сопряжен с уменьшением выработки инкретинных и/или повышенной их деградацией ферментом (ДПП-4), что способствует повышению уровня глюкозы, так как синтез и высвобождение инсулина на 60–70% зависят от участия инкретинных [1].

В последние годы значительное место в лечении СД 2 типа заняли инкретиномиметики: агонисты ГПП-1Р, ко-агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП и ингибиторы ДПП-4 [1, 2, 16].

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) кодируется проглюкагоном, белком предшественником из 158 аминокислот, который экспрессируется в кишечнике, поджелудочной железе и нейронах различных областей ГМ [16]. В ГМ и кишечнике проглюкагон под действием прогормонконвертазы 1/3 (PC1/3) расщепляется на ГПП-1, ГПП-2, глицентин, родственные глицентину полипептиды (GPP) и оксинтомодулин. ГПП-1 выделяется в ответ на прием пищи (жиров, углеводов и белков) в двух эквивалентных формах: ГПП-1(7–37) и ГПП-1(7–36NH₂) и еще меньше в виде ГПП-1(1–37) или ГПП-1(1–36NH₂) [1, 25]. ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина, ГАМК, соматостатина, который ингибирует секрецию глюкагона, что

предупреждает выраженное постпрандиальное повышение гликемии.

ГИП образуется в результате расщепления pro-ГИП из 153 аминокислот под действием PC1/3 в энтероэндокринных К-клетках верхнего отдела кишечника и α -клетках поджелудочной железы. Большая часть циркулирующего ГИП относится к ГИП(1–42) и более короткой форме ГИП(1–30NH₂). ГИП секретируется в большей мере в ответ на прием жира. ГПП-1 и ГИП взаимодействуют со своими рецепторами, принадлежащими к семейству рецепторов глюкокагона.

ГИП-рецепторы экспрессируются в эндокринной поджелудочной железе с сопоставимыми количествами микро-РНК в α -, β -, и δ -клетках, адипоцитах, эндотелии сердца и сосудов, различных областях ГМ (гипоталамусе, гиппокампе, коре и др.) [16, 26]. После приема пищи, через 10–15 мин продукция ГПП-1 может возрастать с 5 до 40 пмоль/л, ГИП — с 20–30 до 300 пмоль/л [1, 16]. Стимуляция секреции инсулина под влиянием ГПП-1 и ГИП происходит только при высоких уровнях гликемии, как только уровень глюкозы приближается к норме (4,5 ммоль/л) инсулиноактивирующий эффект ГПП-1 исчезает [1, 27, 28].

Действие ГПП-1 и ГИП кратковременно (1–2 и 6 мин соответственно), так как они подвергаются быстрому расщеплению ферментом ДПП-4, поэтому блокада ДПП-4 приводит к выраженному повышению уровня инкретиннов и инсулина, снижению уровней гликемии и гликированного гемоглобина [29, 30].

До недавнего времени ГИП считался непривлекательной терапевтической мишенью для лечения СД 2 типа. В последние годы установлено, что снижение резистентности к ГИП может улучшить гликемический контроль [31]. Также было установлено, что ГИП, помимо гликемических эффектов, может замедлять резорбцию костей, регулировать липидный обмен [27]. Данные о роли ГИП в регуляции энергетического и липидного метаболизма противоречивы. Например, мыши с полной потерей ГИП-рецепторов имеют сниженную массу тела на фоне высокожировой диеты. Это побудило разработку антагонистов ГИП-рецепторов для лечения ожирения. Однако влияние таких препаратов на массу тела незначительное, а их комбинация с агонистом ГПП-1Р снижает массу тела больше, чем это возможно при монотерапии любым из них [16]. Для дальнейших исследований более интересными оказались агонисты рецепторов ГИП и двойные агонисты — к ГПП-1- и ГИП-рецепторам одновременно. Первый разработанный коагонист рецепторов ГИП и ГПП-1 — соединение MAR-709 — был снят на 3-й фазе клинических исследований. Судьба другого агониста рецепторов ГИП и ГПП-1 — препарата тирзепатид, разработанного Eli Lilly, более оптимистична. Тирзепатид, вводимый в виде подкожной еженедельной инъекции, вызывал значительное снижение уровня глюкозы, инсулинорезистентности, массы тела, корректировал дислипидемию. Крупномасштабное клиническое исследование подтвердило, что тирзепатид улучшал контроль гликемии, приводил к потере массы тела до 20% у взрослых с индексом массы тела 30 и более после 72-недельного наблюдения.

Очевидно, поиск агонистов рецепторов ГИП и ГПП-1 будет продолжен.

ДПП-4 — уникальная мембраносвязанная аминоксептидаза с молекулярной массой 100 кДа, которая с высокой селективностью расщепляет N-конец пептидов, содержащих пролин или аланин в предпоследнем положении. ДПП-4 присутствует в растворимой форме в различных биологических жидкостях (плазме, спинномозговой, синовиальной, семенной жидкости, желчи), в связанной с мембраной форме в почках, слизистой оболочке кишечника, гепатоцитах и эндотелиоцитах [30]. Фермент ДПП-4 широко экспрессируется на Т- и В-клетках, естественных клетках-киллерах, макрофагах, гемопоэтических клетках-предшественниках, он также действует как модулятор пролиферации Т-клеток [30], что может определять его иммуноотропное действие.

ДПП-4 является ключевым модулятором инкретиновой системы и каталитически инактивирует ГПП-1 и ГИП. Быстрая инактивация этих инкретиновых гормонов под влиянием ДПП-4 ведет к недостаточному высвобождению инсулина и способствует нарушению гликемического контроля, что является вторичным по отношению к снижению продукции инкретиннов при СД2 и повышенной инактивации их ДПП-4. При СД2 уровень ДПП-4 на 30% выше, чем у здоровых пациентов и положительно коррелирует с гликированным гемоглобином, размером адипоцитов, воспалением в висцеральной жировой ткани [29, 30].

Ингибиторы ДПП-4 могут не только влиять на углеводный гомеостаз, но и тормозить ускоренное старение (сердечно-сосудистой, нервной и иммунной системы и др.), проявлять ангиопротективное действие, улучшать ремоделирование сосудов и ускорять восстановление миокарда после инфаркта и заживление диабетических ран, снижать риск ампутации нижних конечностей, оказывать нефропротективное действие [16, 30].

В результате действия ДПП-4 на ГПП-1 образуются ГПП-1(9–37) и преобладающая форма ГПП-1(9–36NH₂), которая не оказывает типичных действий интактного ГПП-1 (влияние на секрецию инсулина, глюкокагона и аппетита) [30]. Однако, возможно, образующиеся продукты под влиянием ДПП-4 могут оказывать полезное действие на сердечно-сосудистую систему, а если это так, то ингибирование ДПП-4 может нарушать их положительные эффекты на сердечно-сосудистую систему, но это требует дополнительных исследований [29].

Субстратами ДПП-4 могут быть не только инкретины, но и многочисленные эндокринные пептиды, нейрорепептиды и хемокины, субстанция Р и нейропептид Y (NPY), мозговой натрийуретический гормон (BNP), белок стромальных клеток (SDF-1B), которые содержат аланин или пролин в N-концевом стартовом сайте. Биологическое значение таких эффектов ДПП-4 практически не изучено, но исключать плеiotропные эффекты, связанные с их действием, не следует.

КЛАСС-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 И ИНГИБИТОРОВ ДПП-4, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИХ С ГАМК

Агонисты ГПП-1Р (лираглутид, эксенатид, ликсисенатид, албиглутид, семаглутид) снижают апоптоз β -клеток, стимулируют их пролиферацию, способствуют дифференцировке клеток предшественников в β -клетки [8],

способствуют неогенезу β -клеток из протоковых клеток [9], повышают продукцию инсулина. При связывании ГПП-1 с рецептором происходит стимуляция секреции инсулина через активацию цАМФ-зависимого сигнального пути и высвобождения β -аррестина [16], ГПП-1 также инициирует сигнальные пути роста и выживания β -клеток, включающие PI3K/Akt [16]. Эти эффекты агонисты рецепторов ГПП-1 оказывают через сигнальные пути AMPK/mTOR и PI3K/Akt [8]. Агонисты ГПП-1, не влияя на экспрессию активаторов клеточного цикла, могут подавлять экспрессию ингибиторов клеточного цикла (p16, p18 и p21), что может лежать в основе их панкреопротективного действия [10].

Агонисты ГПП-1Р оказывают много дополнительных положительных эффектов, обусловленных широким распространением ГПП-1Р в различных органах и тканях (сердце, сосуды, почки, ГМ). Агонисты ГПП-1Р снижают частоту развития сердечно-сосудистых осложнений СД [16, 29, 32].

Многочисленные эффекты инкретинов сопряжены с участием ГАМК-ергической системы.

В большом числе работ установлено, что ГАМК и ГПП-1 оказывают взаимоусиливающее антидиабетическое действие. Так, ГАМК кишечной нервной системы посредством активации ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов активирует выработку и высвобождение ГПП-1 из L-клеток. Точно так же ГПП-1 повышает чувствительность ГАМК_A-рецепторов в β -клетках, и через них усиливается влияние инкретина на выработку и высвобождение инсулина [8]. ГПП-1 активирует фермент глутаматдекарбоксилазу в поджелудочной железе, что приводит к повышению синтеза и концентрации ГАМК в β -клетках и, соответственно, повышению продукции инсулина.

Сочетанное применение ГАМК и эксендина-4 (агониста ГПП-1Р) блокирует индуцированный цитокинами апоптоз β -клеток и способствует повышению секреции инсулина в островках человека. *In vitro* комбинация ГАМК и агониста ГПП-1Р активировала пути Akt, экспрессию SIRT-1 и BК, при участии которых формируется цитопroteкция β -клеток [33].

Эксендин-4 оказывает митогенное действие на пролиферацию β -клеток путем активации стимуляторов клеточного цикла (циклин А и Cdk1) и активирующих пролиферацию факторов транскрипции через аденилат-циклазный путь кальциневрина/NFAT [9].

ГАМК и ГПП-1 способствуют репликации β -клеток, усиливают преобразование α -клеток в β -клетки и подавляют иммунные реакции и апоптоз клеток, поэтому они имеют ценное значение для регенерации β -клеток и лечения СД [6, 10, 15, 24, 34, 35].

ГАМК-ергические нейроны в вентральном предболом ядре конечной полоски (alBST) у крыс экспрессируют ГПП-1Р. Нокдаун экспрессии GLP1R в alBST продлевает реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на острый стресс. Учитывая данные о том, что ГАМК-ергическая проекция от вентрального alBST служит для ограничения реакции индуцированной стрессом оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, можно предположить, что передача сигналов ГПП-1 приводит к активации ГАМК-ергических вентральных нейронов alBST, которые проецируются непосредственно в паравентрикулярное ядро гипоталамуса (PVN) [20, 32, 35, 36]. Эти данные рас-

крывают механизм взаимодействия ГПП-1Р и ГАМК, посредством которых alBST осуществляет ингибирующий контроль над эндокринной осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

По всему мозгу ГПП-1Р расположены в ГАМК-ергических нейронах ГМ, в том числе в ядре солитарного тракта (NTS). Активация этих рецепторов повышает высвобождение ГАМК, что может лежать в основе различных психоневрологических эффектов ГАМК и ГПП-1, в том числе и анорексигенного действия [32].

Ряд агонистов ГПП-1Р — лираглутид и семаглутид — зарегистрированы как средства для лечения ожирения, снижающие аппетит и массу тела [16, 37]. Есть основания предполагать, что комбинированное применение агонистов ГПП-1Р и препаратов с ГАМК-ергическим действием может существенно усилить фармакологический потенциал их анорексигенного действия [7], но это требует экспериментального подтверждения.

СИНЕРГЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГАМК И ИНГИБИТОРОВ ДПП-4

Совместное использование ГАМК и ситаглиптина в эксперименте на мышах с диабетом, индуцированным стрептозотоцином, уменьшает апоптоз и повышает регенерацию имплантированных β -клеток человека, а также повышает уровень эндогенного ГПП-1 и инсулина, улучшает гомеостаз глюкозы более выраженно, чем их раздельное применение [8, 10].

Liu W. и соавт. [7] при пересадке β -клеток человека мышам с СД определяли TUNEL-методом количество апоптотических клеток. У нелеченых животных их насчитывалось примерно 1,5%, при раздельном применении ГАМК и ситаглиптина их число снизилось до 0,51% и при их комбинированном применении — до 0,3%, т.е. защита β -клеток от апоптоза была наиболее выражена при комбинированном, чем при их раздельном применении.

Shao W. и соавт. [39] отмеченное ими аддитивное действие ГАМК и ситаглиптина на β -клетках связывают с однонаправленным их ингибирующим действием на экспрессию тиоредоксин-взаимодействующего белка (TxNIP). Нокдаун TxNIP повышал уровни GLP-1, Pdx1, Nkx6.1 и Mafk, что ассоциировалось с повышенным ответом на ГАМК и GLP-1 при стимуляции секреции инсулина. Таким образом TxNIP может рассматриваться как общая мишень для ГАМК и препаратов с инкретиноподобным действием [39].

Представленные данные свидетельствуют, что добавление агонистов ГАМК к препаратам инкретиноподобного действия может повысить эффективность лечения обоих типов СД [8].

ИНГИБИТОРЫ НГЛТ-2 — НОВЫЙ КЛАСС АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Общая характеристика ингибиторов НГЛТ-2.

НГЛТ представляют собой транспортеры натрия и глюкозы в почечных канальцах, кишечнике с низким сродством и высокой пропускной способностью, расположенные в проксимальных канальцах почек. НГЛТ обнаруживаются также в ГМ, печени, сердце, скелетных мышцах, щитовидной железе [40]. Эти переносчики в итоге

обеспечивают 90% реабсорбции глюкозы в почках и кишечнике. Ингибиторы НГЛТ-2 связываются с НГЛТ-2 в люминальной мембране ранних сегментов (S1 и S2) нефрона, где они блокируют до 50% реабсорбции глюкозы. Физиологический почечный порог реабсорбции глюкозы соответствует гликемии 10 ммоль/л, но у пациентов с СД 1 и 2 типа почечный порог повышен. Ингибиторы НГЛТ-2, подавляя реабсорбцию глюкозы и увеличивая глюкозурию, приводят к потере 75 г глюкозы в день, что соответствует примерно 300 ккал/день, и стимулируют осмотический диурез (400 мл/день). Такое действие вызывает снижение гликемии и способствует снижению массы тела [40].

Установлено, что ингибиторы НГЛТ-2 — эмпаглифлозин, дапаглифлозин и др., снижая глюкозотоксичность, улучшают функцию β -клеток. Ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают апоптоз и гибель β -клеток, увеличивают пролиферацию и массу β -клеток у мышей, подвергшихся их повреждению стрептозотоцином [41, 42].

Ингибиторы НГЛТ-2, снижая глюкозотоксичность, оказывают антиоксидантное действие посредством активации АМФ-активированной протеинкиназы (АМРК), ингибируют экспрессию NOX4, iNOS в тканях крыс с СД и вследствие этого подавляют окислительный стресс, продукцию АФК, генерируемую NADH-оксидазами [21, 43]. Ингибиторы НГЛТ-2 снижают продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО- α , MCP, хемерина), ослабляют воспалительные процессы в сосудах и сердечной мышце, улучшают сократительную функцию сердца, уменьшают фиброз сердца, ремоделирование миокарда, уменьшают эндотелиальную дисфункцию [44–46].

Кардиопротективные эффекты связывают с их действием на сердечный натрий-протонный обменник NHE1 [46]. Важно отметить, что кардиопротективный эффект НГЛТ-2 наблюдается и у больных без СД [3, 46].

В настоящее время НГЛТ-2 представляют фармакотерапевтическую группу, важную для лечения диабета и профилактики его осложнений [3, 46, 47], а препараты, одновременно ингибирующие НГЛТ-2 и НГЛТ-1, такие как канаглифлозин и сотаглифлозин, остаются еще более интересными для клинического применения [3].

Одобренные в последние 10 лет в США и Европе пять высокоаффинных ингибиторов НГЛТ-2: дапа-, кана-, сота-, эрту- и эмпаглифлозин, имеющие наномолярное сродство к НГЛТ-2, получили широкое применение в лечении СД и среди гипогликемических средств отличаются специфическими свойствами.

КЛАСС-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ, ИНГИБИРУЮЩИХ НГЛТ-2

Препараты этой группы имеют высокий терапевтический потенциал, инсулиннезависимый механизм действия, эффективно снижают уровень глюкозы в крови и гликированного гемоглобина, массу тела, артериальное давление (АД), уровень мочевой кислоты [3]. Ингибиторы НГЛТ-2 от других гипогликемических препаратов отличает широкий спектр плеiotропных свойств. Они проявляют противовоспалительное действие, снижая продукцию провоспалительных цитокинов, поляризацию макрофагов M2 [48], улучшают функцию эндотелия, оказывают антиатеросклеротическое действие,

уменьшают сердечно-сосудистые [44, 45] и почечные риски [49, 50]. Ингибиторы НГЛТ-2 являются жирорастворимыми веществами и хорошо проникают в мозг, где взаимодействуют с НГЛТ и поэтому уменьшают неврологические осложнения [48, 51]. Это определило их место в терапии СД 2 типа, с указанными сопутствующими патологиями [3, 44]. Важными свойствами ингибиторов НГЛТ-2 является их способность улучшать липидный обмен [4], снижать инсулинорезистентность [52], массу тела [47, 53]. Важно также отметить и высокий профиль безопасности ингибиторов НГЛТ-2.

СИНЕРГИЯ В ПАНКРЕОПРОТЕКТИВНОМ ДЕЙСТВИИ ИНГИБИТОРОВ НГЛТ-2 И ГАМК

На модели СД 2 типа получены обнадеживающие результаты по сохранению β -клеточной массы и функции β -клеток при комбинированном применении ингибиторов НГЛТ-2 и ГАМК за счет снижения метаболической глюко- и липотоксичности. Эти препараты рассматриваются перспективными в совместных протоколах применения [41].

Эмпаглифлозин и ГАМК при совместном применении улучшали гомеостаз глюкозы, плотность островков и соотношение площади инсулинопродуцирующих клеток и площади островков, а также метаболизма липидов. При сочетанном применении ГАМК и ингибиторов НГЛТ-2 наблюдается снижение стресса ЭР и окислительного стресса в поджелудочной железе, ГМ, почках [43, 51].

Установлено, что ингибиторы НГЛТ-2 и ГАМК повышают чувствительность к инсулину тканей мозга и сердца, что может быть обусловлено их стимуляцией АМРК, главного регулятора клеточной энергии [52] и это коррелирует с их антиоксидантным и противовоспалительным действием [19].

В последние годы в ряде обзоров в отечественных и зарубежных журналах подробно отражены современные представления о строении и функциях белка Клото (БК), его участии в регуляции различных функций в условиях нормы и патологий почек, поджелудочной железы, сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративных и психических заболеваниях [33, 54–56].

Сочетанное применение ГАМК и ингибиторов НГЛТ-2 приводит к повышению экспрессии БК при СД и к активации сигнальной системы TOR/АМРК/SIRT-1, подавлению апоптоза и гибели β -клеток, усилению их регенерации и повышению секреции инсулина. Это объясняет множественные положительные свойства ингибиторов НГЛТ-2: эндотелио-, ангио-, кардио-, нефро-, нейро- и энцефалопротективное действие [21, 33, 49, 57]. Эмпаглифлозин значительно усиливал экспрессию и активность белка Клото у животных с почечным фиброзом, у которых снижена экспрессия БК. Нокаут БК значительно ослабляет панкреопротективное действие ГАМК и НГЛТ-2 [49].

Таким образом, ингибиторы НГЛТ-2 и ГАМК оказывают сходное действие на β -клетки поджелудочной железы (на многие сигнальные системы), активируя PI3K/Akt, АМРК, повышая уровень белка Клото и, опосредованно стимулируя Nrf-2 и ферменты антиоксидантной защиты, подавляя экспрессию Nf-KB, провоспалительных цитокинов и iNOS, что приводит к снижению выраженности воспаления,

окислительного и нитрозативного стресса и вследствие этого апоптоза, и гибели β -клеток с увеличением β -клеточной массы и продукции инсулина [41, 49, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка инновационных препаратов требует значительных ресурсов. Альтернативой этому может служить выявление для уже известных препаратов новых мишеней, открывающих иные показания и перспективы для их применения в комплексной терапии.

К таким могут быть отнесены ГАМК и препараты с ГАМК-ергическим действием, которые судя по множеству публикаций способны улучшать функциональное состояние β -клеток, снижать окислительный стресс и воспаление. В настоящее время накопились данные о синергетическом действии ГАМК при комбинированном применении с агонистами ГПП-1Р, ингибиторами ДПП-4 и ингибиторами НГЛТ-2 с усилением панкреотропного действия, что обусловлено снижением окислительного стресса и воспаления, повышением уровня белка Клото, активности Nrf-2 и ферментов антиоксидантной защиты, подавлением активности NF- κ B и экспрессии провоспалительных цитокинов. Это приводило к снижению гибели β -клеток, увеличению β -клеточной массы, продукции инсулина и одновременно снижению инсулинорезистентности.

Выявление синергии в действии ГАМК и гипогликемических препаратов открывает новые перспективы для улучшения клинических протоколов комплексного лечения СД2. Такие комбинации могут дать не только усиление гипогликемического действия, но и могут расширить спектр плейотропных эффектов, снизить стоимость лечения. Что актуально с учетом высокой цены у препаратов новых групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта РНФ от 19 апреля 2021 №21-15-00192 «Панкрео-, эндотелио- и нейропротективные свойства производных ГАМК».

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

Участие авторов. Тюренков И.Н., Файбисович Т.Н. и Бакулин Д.А. внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Выражаем искреннюю благодарность Соколовой Ю.О., Юдиной Л.И. за техническую помощь в подготовке рукописи к публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Инкретины: новая веха в лечении СД 2 типа. Практическое руководство для врачей / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. — М.: Дипак; 2010. [Inkretiny: novaya vеха v lechenii SD 2 tipa. Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej. Ed. by Dedov II, Shestakova MV. Moscow: Dipak; 2010. (In Russ.)].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в российской федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — № 3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the russian federation: clinical and statistical analysis according to the federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
3. Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., и др. Канаглифлозин: от гликемического контроля до улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Резолюция совета экспертов // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 479-486. [Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, et al. Canagliflozin: from glycemic control to improvement of cardiovascular and renal prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Resolution of Advisory Board. *Diabetes mellitus*. 2021;24(5):479-486. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12848>
4. Аметов А.С., Цыганкова О.В. Комплексная метаболическая протекция как современная стратегия управления сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. — 2021. — Т. 10. — №2. — С. 93-104. [Ametov AS, Tsygankova OV. Complex metabolic protection as a modern strategy for the management of type 2 diabetes mellitus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2021;10(2):93-104. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-93-104>
5. Викулова О.К., Галстян Г.Р., Шестакова М.В. Анализ влияния агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор исследований и оценка целевой популяции по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // Сахарный диабет. — 2022. — Т. 25 — №1. — С. 61-71. [Vikulova OK, Galstyan GR, Shestakova MV. Effects of GLP-1RAs on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: review of real-world data on target populations from diabetes registry in Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2022;25(1):61-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12803>
6. Al-Kuraishy HM, Hussain NR, Al-Naimi MS, et al. The potential role of pancreatic γ -Aminobutyric Acid (GABA) in diabetes mellitus: A critical reappraisal. *Int J Prev Med*. 2021;(12):19. doi: https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_278_19
7. Liu W, Lau HK, Son DO, et al. Combined use of GABA and sitagliptin promotes human β -cell proliferation and reduces apoptosis. *J Endocrinol*. 2021;248(2):133-143. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0315>
8. Wang KL, Tao M, Wei TJ, Wei R. Pancreatic β cell regeneration induced by clinical and preclinical agents. *World J Stem Cells*. 2021;13(1):64-77. doi: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i1.64>
9. Shcheglova E, Blaszczyk K, Borowiak M. Mitogen synergy: An emerging route to boosting human beta cell proliferation. *Front Cell Dev Biol*. 2022;(9):734597. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.734597>
10. Ackeifi C, Wang P, Karakose E, et al. GLP-1 receptor agonists synergize with DYRK1A inhibitors to potentiate functional human β cell regeneration. *Sci Transl Med*. 2020;12(530):eaaw9996. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw9996>
11. Rachdi L, Maugein A, Pechberty S, et al. Regulated expression and function of the GABAB receptor in human pancreatic beta cell line and islets. *Sci Rep*. 2020;10(1):13469. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69758-6>
12. Spears E, Serafimidis I, Powers AC, Gavalas A. Debates in pancreatic beta cell biology: proliferation versus progenitor differentiation and transdifferentiation in restoring β cell mass. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:722250. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.722250>
13. Hill H, Elksnis A, Lundkvist P, et al. Endogenous levels of gamma amino-butyric acid are correlated to glutamic-acid decarboxylase antibody levels in type 1 diabetes. *Biomedicine*. 2021;10(1):91. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine10010091>

14. Tian J, Middleton B, Lee VS, et al. GABAB-receptor agonist-based immunotherapy for type 1 diabetes in NOD mice. *Biomedicines*. 2021;9(1):43. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010043>
15. Hagan DW, Ferreira SM, Santos GJ, Phelps EA. The role of GABA in islet function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):972115. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.972115>
16. Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, et al. Recent advances in incretin-based pharmacotherapies for the treatment of obesity and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:838410. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.838410>
17. Lee HY, Lee GH, Hoang TH, et al. GABA and fermented curcuma longa L. Extract Enriched with GABA Ameliorate Obesity through Nox4-IRE1 α Sulfonation-RIDD-SIRT1 Decay Axis in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients*. 2022;14(8):1680. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14081680>
18. Hosseini Dastgerdi A, Sharifi M, Soltani N. GABA administration improves liver function and insulin resistance in offspring of type 2 diabetic rats. *Sci Rep*. 2021;11(1):23155. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02324-w>
19. Rezazadeh H, Sharifi M, Soltani N. Insulin resistance and the role of gamma-aminobutyric acid. *J Res Med Sci*. 2021;26(1):39. doi: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_374_20
20. Antoni FA. The case for clinical trials with novel GABAergic drugs in diabetes mellitus and obesity. *Life (Basel)*. 2022;12(2):322. doi: <https://doi.org/10.3390/life12020322>
21. Xing L, Guo H, Meng S, et al. Klotho ameliorates diabetic nephropathy by activating Nrf2 signaling pathway in podocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;534(1):450-456. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.11.061>
22. Adoga JO, Channa ML, Nadar A. Type-2 diabetic rat heart: The effect of kolaviron on mTOR-1, P70S60K, PKC- α , NF- κ B, SOD-2, NRF-2, eNOS, AKT-1, ACE, and P38 MAPK gene expression profile. *Biomed Pharmacother*. 2022;148(1):112736. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112736>
23. Sparrow EL, James S, Hussain K, et al. Activation of GABA(A) receptors inhibits T cell proliferation. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251632. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251632>
24. Lagunas-Rangel FA, Koshelev D, Nedorubov A, et al. Triple drug therapy with GABA, sitagliptin, and omeprazole prevents type 1 diabetes onset and promotes its reversal in non-obese diabetic mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(1):112736. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1028114>
25. Zeigerer A, Sekar R, Kleinert M. Glucagon's Metabolic Action in Health and Disease. *Compr Physiol*. 2021;11(2):1759-1783. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c200013>
26. Dowsett GKC, Lam BYH, Tadross JA, et al. A survey of the mouse hindbrain in the fed and fasted states using single-nucleus RNA sequencing. *Mol Metab*. 2021;53(1):101240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101240>
27. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1?. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(6):410-421. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.006>
28. Campbell JE. Targeting the GIPR for obesity: To agonize or antagonize? Potential mechanisms. *Mol Metab*. 2021;46(1):101139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101139>
29. Giugliano D, Longo M, Signoriello S, et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01474-z>
30. Kang SM, Park JH. Pleiotropic benefits of DPP-4 inhibitors Beyond glycemic control. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021;14(1):117955142110516. doi: <https://doi.org/10.1177/11795514211051698>
31. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):225. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01412-5>
32. Fortin SM, Lipsky RK, Lhamo R, et al. GABA neurons in the nucleus tractus solitarius express GLP-1 receptors and mediate anorectic effects of liraglutide in rats. *Sci Transl Med*. 2020;12(533):eaay8071. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay8071>
33. Prud'homme GJ, Kurt M, Wang Q. Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations. *Front Aging*. 2022;3(533):931331. doi: <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.931331>
34. Borner T, Geisler CE, Fortin SM, et al. GIP receptor agonism attenuates GLP-1 receptor agonist-induced nausea and emesis in preclinical models. *Diabetes*. 2021;70(11):2545-2553. doi: <https://doi.org/10.2337/db21-0459>
35. Povysheva N, Zheng H, Rinaman L. Glucagon-like peptide 1 receptor-mediated stimulation of a GABAergic projection from the bed nucleus of the stria terminalis to the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neurobiol Stress*. 2021;15:100363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjnstr.2021.100363>
36. Wang X, Yang F, Deng L, Qiu D, Liu Y, Kang Y. Liraglutide Is Protective against Brain Injury in Mice with Febrile Seizures by Inhibiting Inflammatory Factors. Koundal D, ed. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/7563281>
37. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Галстян Г.Р., и др. Пероральный семаглутид — новая инновационная опция в терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 273-281. [Shestakova MV, Shamkhalova MS, Galstyan GR, et al. Oral semaglutide: the innovation in type 2 diabetes management. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):273-281. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12790>
38. 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. [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. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12273>
39. Shao W, Liu W, Liang P, et al. GABA requires GLP-1R to exert its pancreatic function during STZ challenge. *J Endocrinol*. 2020;246(3):207-222. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0109>
40. Tilinca MC, Tiuca RA, Tilea I, Varga A. The SGLT-2 inhibitors in personalized therapy of diabetes mellitus patients. *J Pers Med*. 2021;11(12):1249. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11121249>
41. Daems C, Welsch S, Boughaleb H, et al. Early treatment with empagliflozin and GABA improves β -cell mass and glucose tolerance in streptozotocin-treated mice. *J Diabetes Res*. 2019;2019:1-14. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2813489>
42. Tandy N, Irwin N, Flatt PR, Moffett RC. Dapagliflozin exerts positive effects on beta cells, decreases glucagon and does not alter beta-to alpha-cell transdifferentiation in mouse models of diabetes and insulin resistance. *Biochem Pharmacol*. 2020;177:114009. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114009>
43. Motawi TK, Al-Kady RH, Abdelraouf SM, Senousy MA. Empagliflozin alleviates endoplasmic reticulum stress and augments autophagy in rotenone-induced Parkinson's disease in rats: Targeting the GRP78/PERK/eIF2 α /CHOP pathway and miR-211-5p. *Chem Biol Interact*. 2022;362(1):110002. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110002>
44. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3587. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23073587>
45. Wang X, Ni J, Guo R, et al. SGLT2 inhibitors break the vicious circle between heart failure and insulin resistance: targeting energy metabolism. *Heart Fail Rev*. 2022;27(3):961-980. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10096-8>
46. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 2021;2(12):2027-2037. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0002772021>
47. Салухов В.В., Галстян Г.Р., Ильинская Т.С. Практические аспекты инициации и применения ингибиторов SGLT2 в стационаре и на амбулаторном этапе // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 275-287. [Salukhov VV, Galstyan GR, Ilyinskaya TA. Practical aspects of initiation and use of SGLT2 inhibitors: inpatient and outpatient perspectives. *Diabetes mellitus*. 2022;25(3):275-287. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12855>
48. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules*. 2021;26(23):7213. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26237213>
49. Kale A, Sankrityayan H, Anders HJ, Bhanudas Gaikwad A. Klotho: A possible mechanism of action of SGLT2 inhibitors preventing episodes of acute kidney injury and cardiorenal complications of diabetes. *Drug Discov Today*. 2021;26(8):1963-1971. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.04.007>

50. Sato S, Takayanagi K, Shimizu T, et al. Correlation between albuminuria and interstitial injury marker reductions associated with SGLT2 inhibitor treatment in diabetic patients with renal dysfunction. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):140. doi: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00737-5>
51. Ahmed S, El-Sayed MM, Kandeil MA. Empagliflozin attenuates neurodegeneration through antioxidant, anti-inflammatory, and modulation of α -synuclein and Parkin levels in rotenone-induced Parkinson's disease in rats. *Saudi Pharm J.* 2022;30(6):863-873. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.03.005>
52. Kullmann S, Hummel J, Wagner R, et al. Empagliflozin improves insulin sensitivity of the hypothalamus in humans with prediabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Diabetes Care.* 2022;45(2):398-406. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1136>
53. Салухов В.В., Ильинская Т.А., Минаков А.А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* — 2022. — Т. 1. — №38. — С. 39-52. [Salukhov VV, Ilyinskaya TA, Minakov AA. Influence of modern antidiabetic therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2022;11(1):39-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>
54. Typiak M, Kulesza T, Rachubik P, et al. Role of Klotho in hyperglycemia: Its levels and effects on fibroblast growth factor receptors, glycolysis, and glomerular filtration. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7867. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22157867>
55. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Белок Клото — универсальный регулятор физиологических процессов в организме // *Успехи физиологических наук.* — 2020. — Т. 51. — №2. — С. 88-104. [Nesterova AA, Glinka EYu, Tyurenkov IN, Perfilova VN. Protein Klotho — universal regulator of physiological processes in the organism. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2020;51(2):88-104. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31857/S0301179820020083>
56. Tyurenkov IN, Perfilova VN, Nesterova AA, Glinka Y. Klotho protein and cardio-vascular system. *Biochemistry (Moscow).* 2021;86(2):132-145. doi: <https://doi.org/10.1134/S0006297921020024>
57. Amer RM, Eltokhy AK, Elesawy RO, et al. The ameliorative effect of empagliflozin in vigabatrin-induced cerebellar/neurobehavioral deficits: Targeting mTOR/AMPK/SIRT-1 signaling pathways. *Molecules.* 2022;27(12):3659. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27123659>

Рукопись получена: 11.02.2023. Одобрена к публикации: 23.02.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бакулин Дмитрий Александрович**, к.м.н. [Dmitry A. Bakulin, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4694-3066>; SPIN-код: 3339-7228; e-mail: mbfdoc@gmail.com

Тюренков Иван Николаевич, д.м.н., профессор [Ivan N. Tyurenkov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>; SPIN-код: 6195-6378; e-mail: fibfuv@mail.ru

Файбисович Татьяна Игоревна [Tatyana I. Faibisovich]; e-mail: tanches98@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Тюренков И.Н., Файбисович Т.И., Бакулин Д.А. Синергия в действии ГАМК и гипогликемических препаратов // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 61-69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13257>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tyurenkov IN, Faibisovich TI, Bakulin DA. Synergistic effects OF GABA and hypoglycemic drugs. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(4):61-69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13257>

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ НА ЗАБОЛЕВАНИЯ СУСТАВОВ



© Т.С. Паневин^{1*}, Е.Г. Зоткин¹, А.М. Лиля^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Распространенность ожирения в современном мире возрастает. Ожирение является независимым фактором риска некоторых ревматических заболеваний, а также ухудшает их течение. Наличие хронического заболевания суставов может представлять трудность для лечения ожирения в плане уменьшения активности, создавая своеобразный порочный круг, когда суставные боли затрудняют выполнение физических нагрузок, а избыток массы тела усиливает боли в суставах. В то же время существует условно радикальный метод лечения ожирения — бариатрическая хирургия (БХ), который на сегодняшний день применяется при неэффективности консервативных методов. Целью настоящего обзора является анализ представленных в мировой литературе данных о влиянии БХ на течение наиболее распространенных ревматических заболеваний. Имеющиеся данные показывают возможность положительного влияния БХ не только на снижение массы тела, но и на течение ряда ревматических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; бариатрическая хирургия; ревматоидный артрит; подагра; остеоартрит; псориатический артрит.

IMPACT OF SURGICAL TREATMENT OF MORBID OBESITY ON JOINT DISEASES

© Taras S. Panevin^{1*}, Evgeniy G. Zotkin¹, Alexander M. Lila^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The prevalence of obesity in the modern world is increasing. Obesity is an independent risk factor for some rheumatic diseases and also worsens their course. The presence of chronic joint disease can make it difficult for obesity to reduce activity, creating a vicious circle where joint pain makes exercise difficult and being overweight exacerbates joint pain. At the same time, there is a conditionally radical method of treating obesity — bariatric surgery (BS), which is currently used when conservative methods are ineffective. The purpose of this review is to analyze the data presented in the world literature on the impact of BS on the course of the most common rheumatic diseases. The available data show the possibility of a positive effect of BS not only on weight loss, but also on the course of a number of rheumatic diseases.

KEYWORDS: obesity; bariatric surgery; rheumatoid arthritis; gout; osteoarthritis; psoriatic arthritis.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения в современном мире возрастает [1]. Ожирение является независимым фактором риска некоторых ревматических заболеваний, а также ухудшает их течение [2]. Вместе с тем существует ряд трудностей в лечении ожирения. Поскольку заболевание обусловлено внешнесредовыми и генетическими факторами, важное значение имеет образ жизни. В регуляции аппетита значимую роль играет как обмен нейромедиаторов, так и гормоны инкретины, синтезируемые нейроэндокринными клетками желудочно-кишечного тракта [3]. В силу гетерогенности патогенетических факторов, тенденции к нарастанию малоподвижного образа жизни и увеличению хронического стресса, а также относительную скудность представленного на территории РФ выбора медикаментозной терапии ожирения, длительно поддерживаемое устойчивое достижение нормальной массы тела затруднено [4]. Только около 10% снизивших массу тела пациентов могут добиться поддержания нормальной массы тела в течение длительного времени [5].

Наличие хронического заболевания суставов представляет определенную трудность для лечения ожирения в плане уменьшения активности, создавая, таким образом, своеобразный порочный круг, когда суставные боли затрудняют физическую нагрузку, что способствует набору массы тела, а избыточная масса тела как за счет своего прямого «механического» влияния, так и повышения синтеза провоспалительных цитокинов (в первую очередь интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α)) может усугублять суставной синдром [2].

В то же время существует условно радикальный метод лечения ожирения — бариатрическая хирургия (БХ), который на сегодняшний день применяется при неэффективности немедикаментозного и медикаментозного лечения у пациентов с индексом массы тела более 40 кг/м² или более 35 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний, течение которых может улучшаться после проведения бариатрического оперативного вмешательства, — например, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, синдром ночного апноэ и т. д. [3]. В настоящее время для хирургического лечения ожирения могут быть проведены временная

эндоскопическая установка внутрижелудочного баллона, регулируемое бандажирование желудка, гастропликация, рукавная резекция желудка, гастрэктомия с формированием анастомоза по Ру, а также рукавная резекция желудка, дополненная билио-панкреатическим шунтированием. Современные оперативные технологии позволяют выполнять большинство вышеуказанных оперативных вмешательств лапароскопическим путем, что уменьшает число послеоперационных осложнений и расширяет круг пациентов, которым может быть выполнена БХ. Целью настоящего обзора является анализ представленных в мировой литературе данных о влиянии БХ на течение наиболее распространенных ревматических заболеваний.

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ НА РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ревматоидный артрит.

Недавний метаанализ 11 исследований показал связь между индексом массы тела (ИМТ) и риском развития ревматоидного артрита (РА): пациенты с ожирением имели на 24% более высокий риск РА по сравнению с группой лиц с нормальным ИМТ [6]. Наличие ожирения при раннем РА снижает шансы достижения ремиссии на 43% и поддержания ремиссии на 51% [7]. Пациенты с ожирением имеют более высокие показатели активности РА, менее выраженную положительную реакцию на лечение (в первую очередь ингибиторы ФНО) [8], более низкое качество жизни и более интенсивную суставную боль [9], но в то же время меньшую склонность к формированию суставных эрозий, что может быть обусловлено протективным действием адипонектина [10]. По данным исследования SOS (Swedish Obese Subjects Study), у пациентов с ожирением проведение БХ не являлось фактором риска развития РА [11]. Потеря веса за счет изменения образа жизни и диеты уменьшает клинические проявления РА [12], однако, по данным других исследований, снижение массы тела при РА ассоциируется с большей потерей трудоспособности [13], что может быть связано со снижением веса на фоне активности и прогрессирования РА. Кроме того, ожирение ассоциировано с классическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, значимо увеличивая 10-летний риск кардиоваскулярных событий у пациентов с РА [14].

В ретроспективном исследовании 53 пациентов с РА, которым выполнялись различные бариатрические вмешательства (гастрошунтирование, рукавная резекция желудка и регулируемое бандажирование), через 12 мес отмечалось снижение числа пациентов с умеренной/высокой активностью с 57% до 6% ($p < 0,001$), а также снижение острофазовых показателей (снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) с $26,1 \pm 20,9$ до $5,9 \pm 8,2$ мг/л; $p < 0,001$; снижение СОЭ с $45,7 \pm 26,2$ до $26,1 \pm 2,0$ мм/ч; $p < 0,05$) [15].

В проспективном когортном исследовании пациентов с РА после БХ ($n=32$) отмечено улучшение индексов ACR20, ACR50 и ACR70 по сравнению с контрольной группой ($n=33$), получавшей только медикаментозную терапию РА ($p < 0,05$), а также более низкие значения индексов DAS28 СОЭ и DAS28 СРБ через 12 мес $1,5 \pm 0,9$ vs $2,4 \pm 1,4$ и $1,2 \pm 0,9$ vs $2,2 \pm 1,7$ соответственно ($p < 0,05$) [16].

В 2020–2021 гг. были сформулированы основные положения о тактике ведения пациентов с так называемым

трудно-поддающимся лечению ревматоидным артритом (difficult to treat rheumatoid arthritis — D2T RA) [17, 18]. В качестве одной из точек зрения с уровнем доказательности С и высоким (9,2 из 10) уровнем согласия экспертов является то, что наличие ожирения может негативно влиять на значение показателя активности РА, что, вероятно, может быть обусловлено как прямым повышением уровня СРБ или СОЭ, так и вышеописанными провоспалительными механизмами. Вопрос влияния медикаментозной и хирургической терапии ожирения, в том числе с целью преодоления резистентности к противовоспалительной терапии, требует дальнейшего изучения посредством проспективных исследований.

Остеоартрит (ОА).

Ожирение является независимым фактором риска ОА [19]. Пациенты с ИМТ > 30 кг/м² в 7 раз чаще страдают ОА по сравнению с пациентами с индексом массы тела < 25 кг/м² [20]. Следует отметить, что увеличение веса является фактором риска не только ОА коленных суставов, но и суставов верхних конечностей, для которых сам по себе избыток массы тела не является столь очевидным фактором риска [21], что связывают с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов.

Результаты имеющихся исследований показывают в целом положительное влияние БХ на течение ОА крупных суставов нижних конечностей. Так, при проспективном изучении 24 пациентов с ОА коленного сустава, которым была выполнена БХ со средней потерей веса 27% за 2 года, отмечено улучшение по шкалам KOOS и WOMAC через 6, 12 и 24 мес [22]. В исследовании 44 пациентов с умеренным/тяжелым ОА коленного сустава потеря веса сопровождалась снижением уровней ИЛ-6, СРБ, фибриногена и орозомукоида, а также увеличением N-концевого пропептида коллагена IIA (+32%) и снижением хрящевого олигомерного матриксного белка (COMP; –36%) [23]. В еще одном исследовании продемонстрировано увеличение суставной щели на $\sim 0,7$ мм у 64 пациентов по данным рентгенографии коленного сустава на фоне снижения ИМТ на $6,3$ кг/м² через 3 мес [24].

Возрастает и число пациентов с ожирением, которым проводится тотальное эндопротезирование (ТЭП) крупных суставов по поводу ОА [25]. У больных с ожирением чаще встречаются послеоперационные осложнения после проведения артропластики [26]. Несмотря на увеличение подвижности суставов после ТЭП, большинство пациентов сохраняют или продолжают набирать избыточную массу тела [27]. Во многих исследованиях показан положительный эффект БХ, предшествующей проведению ТЭП. При этом вопрос наиболее оптимального интервала между двумя вышеуказанными оперативными вмешательствами остается дискуссионным: существует точка зрения о проведении ТЭП после достижения устойчивых цифр веса на фоне похудения после БХ.

В ретроспективном исследовании среди пациентов с морбидным ожирением ($n=2636$ в каждой группе), которым было выполнено ТЭП коленного сустава, среди тех, кому предварительно была выполнена БХ, встречалось меньше внутрисуставных осложнений в течение последних 90 дней [28]. В другом исследовании отмечено снижение частоты повторных вмешательств по поводу ТЭП тазобедренного сустава при предварительном

проведении БХ у пациентов с ожирением [29]. В еще одном исследовании пациенты с морбидным ожирением и БХ до ТЭП имели в 3,5 раза меньший риск раневой инфекции и в 7 раз меньший риск повторной госпитализации [30]. Отмечено снижение числа дней госпитализации по поводу артропластики у тех пациентов с ожирением, кто ранее перенес БХ при схожем показателе ранних послеоперационных осложнений и необходимости повторных вмешательств [31].

Таким образом, БХ может быть эффективным вспомогательным методом коррекции факторов риска прогрессирования ОА у лиц с выраженным ожирением. Важными перспективами изучения в данной области могут быть исследования, оценивающие динамику клинико-рентгенологических показателей при различных фенотипах ОА, а также влияние БХ на возможное уменьшение риска замены суставов.

Подагра.

Подагра является аутовоспалительным заболеванием, важную роль в патогенезе которого играют нарушение пуринового обмена и стойкое повышение уровня мочевой кислоты (МК) — гиперурикемия (ГУ), что приводит к образованию кристаллов моноурата натрия. Важность изучения бариатрической хирургии для данных пациентов обусловлена высокой распространенностью ожирения при подагре, возможностью влияния бариатрической хирургии на метаболические показатели, в том числе на уровень МК, а также тот факт, что любое хирургическое вмешательство является фактором риска обострения подагры [32].

Метаанализ 20 исследований влияния БХ на уровень МК и подагру, большинство ($n=14$) из которых продолжалось более одного года со средним исходным показателем ИМТ перед операцией $45,2 \text{ кг/м}^2$, показал средний предоперационный уровень МК $6,5 \text{ мг/дл}$. Отмечено снижение уровня МК в среднем на $0,73 \text{ мг/дл}$ с 3-го месяца после операции, которое сохранялось и на третий год после операции ($-1,91 \text{ мг/дл}$). Большее снижение ИМТ положительно коррелировало со снижением уровня МК. Значимое снижение частоты приступов подагры также было продемонстрировано с 3-го месяца наблюдения ($0-35\%$ до БХ и $7-19\%$ — через 3 мес после проведения) [33].

В исследовании N. Dalbeth и соавт. (2014 г.) 60 пациентам с СД2 и ИМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$, 12 из которых страдали подагрой, была проведена лапароскопическая рукавная резекция желудка с последующим наблюдением в течение 1 года, за который средняя потеря массы тела составила $34,3 (\pm 11,1) \text{ кг}$ [34]. Уровень МК выше 360 мкмоль/л отмечался в 10 из 12 (83%) случаев подагры до оперативного вмешательства и в 4 из 12 случаев (33%) через год после операции. Интересно отметить, что потребность в применении уратснижающей терапии уменьшилась с 75% (9 из 12 пациентов) до 33% (4 из 12 пациентов). Данный факт может иметь важное значение, поскольку подагра является ревматическим заболеванием с наиболее выраженным метаболическим компонентом, а основная цель лечения заболевания — длительное поддержание целевого уровня МК, и возможно предполагать, что БХ может быть методом предотвращения новых приступов.

Метаанализ 10 исследований влияния снижения веса на уровень МК и течение подагры показал, что общее снижение веса на $>7 \text{ кг}$ суммарно и/или $>2 \text{ кг}$ в неделю любым способом (хирургически или консервативно) имело положительный эффект на уровень МК в средне- и долгосрочной перспективе [35]. От 0 до 60% пациентов достигли нормального значения уровня МК ($<360 \text{ мкмоль/л}$). В 6 из 8 исследований (75%) был установлен положительный эффект снижения массы тела на течение подагры. Снижение веса на $>3,5 \text{ кг}$ суммарно показало положительный эффект на снижение числа приступов подагры в средне- и долгосрочной перспективе. Кроме того, отмечено повышение уровня МК и числа обострений подагры в раннем послеоперационном периоде.

Как упоминалось выше, хирургическое вмешательство является фактором риска обострения подагры. Это может быть связано с относительным обезвоживанием в рамках предоперационной подготовки, длительным голоданием, а также отменой противовоспалительной и уратснижающей терапии перед оперативным лечением [32]. В сравнительном исследовании Romero-Talamás Н. и соавт. [36] 155 пациентов с подагрой, 99 из которых была выполнена БХ и 56 пациентов, которым были выполнены небариатрические оперативные вмешательства, отмечена более высокая частота приступов после БХ в 1-й месяц после оперативного лечения ($17,5\% \text{ vs } 1,8\%$, $p=0,003$), в то время как через один год отмечено снижение частоты обострений с $23,8\%$ до $8,0\%$ в группе БХ ($p=0,005$), что сопровождалось значимым снижением уровня МК (с $9,1 \pm 2,0$ до $5,6 \pm 2,5 \text{ мг/дл}$, $p=0,007$), при отсутствии схожей значимой динамики в группе небариатрических вмешательств (с $18,2\%$ до $11,1\%$, $p=0,33$). Факторами более высокой частоты приступов при БХ в послеоперационном периоде могут быть ускоренный катаболизм вследствие стремительной потери веса, массивное разрушение тканей желудка, а также высокобелковая диета.

Динамика влияния бариатрических операций на уровень МК показана в исследовании Хи С. и соавт. [37]. В исследование были включены 165 пациентов с ГУ, которым были выполнены различные виды бариатрических вмешательств. 103 (62,4%) пациентам выполнена лапароскопическая рукавная гастрэктомия (LSG), 54 (32,7%) — рукавная гастрэктомия с формированием еюно-еюнального анастомоза (SG + JJB), еще 8 (4,8%) — лапароскопическая гастрэктомия с формированием анастомоза по Ру (LRYGB). Средний уровень МК значимо снижался с $489,4 \pm 93,7$ до $372,6 \pm 101,4 \text{ мкмоль/л}$ через сутки после операции, а затем повышался до $531,6 \pm 175,5 \text{ мкмоль/л}$ через 1 мес наблюдения с последующим снижением до $415,2 \pm 105,6$ и $396,5 \pm 114,2 \text{ мкмоль/л}$ через 3 и 6 соответственно.

Таким образом, бариатрические вмешательства сопровождаются транзитным повышением уровня МК в раннем послеоперационном периоде, что в совокупности с другими вышеописанными факторами может приводить к развитию острого подагрического приступа. Однако в последующем послеоперационное уменьшение веса сопровождается устойчивым снижением уровня МК и вероятности обострения подагры в отдаленном периоде, снижению дозы уратснижающих препаратов, а в некоторых случаях и их полной отменой.

Псориазический артрит.

Ожирение является фактором риска псориаза и псориазического артрита (ПсА) [38]. Пациенты с псориазом и сопутствующим ожирением хуже отвечают на лечение, в то же время низкокалорийная диета ассоциируется с улучшением течения псориаза (его распространенности, тяжести и качества жизни) [39].

Ретроспективный анализ 1991 пациентов с ожирением из шведского исследования SOS (Swedish Obese Subjects Study) показал, что скорректированное отношение рисков (сОР) развития псориаза уменьшалось при проведении БХ до 0,65 (95% ДИ 0,47–0,89, $p=0,008$), в то время как для ПсА данное снижение было незначимым (сОР 0,71; 95% ДИ 0,38–1,33; $p=0,287$). Все разновидности проводимых операций (вертикальная гастропластика, бандажирование желудка и гастрешунтирование) были эффективны в плане снижения риска развития псориаза [40].

В ретроспективном анализе среди 86 больных псориазом, 21 из которых страдали ПсА [41], после проведения бариатрического вмешательства показано значимое снижение активности псориаза и ПсА по шкале Disease severity rating scale (0–10) с 5,6 до 4,4 балла ($p<0,01$) и с 6,6 до 4,5 баллов ($p<0,01$).

Датское когортное исследование пациентов с БХ, проводимое в 1997–2012 гг., показало, что среди пациентов, перенесших гастрешунтирование ($n=12\ 364$), отмечалось снижение риска развития псориаза (сОР 0,52 (95% ДИ 0,33–0,81)), «утяжеления» псориаза (сОР 0,44 (95% ДИ 0,23–0,86)), а также риска развития ПсА (сОР 0,29 (95% ДИ 0,12–0,71)), в то время как для группы регулируемого бандажирования желудка ($n=1071$) по всем трем критериям значимого уменьшения получено не было [42]. Одна из возможных причин данных результатов — различное влияние на уровень ГПП-1 вышеуказанных оперативных методик. Регулируемое бандажирование создает уменьшение объема желудка, в то время как анатомические изменения желудочно-кишечного тракта после гастрешунтирования сопровождаются изменениями уровня инкретинов.

Представленные исследования косвенно свидетельствуют о наличии положительного эффекта БХ на течение ПсА. Учитывая частое сочетание ПсА с различными метаболическими нарушениями, необходимо проведение дальнейших проспективных исследований в данном направлении.

ВОЗМОЖНЫЕ НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ В КОНТЕКСТЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Помимо риска обострения острого артрита у пациентов с подагрой, существует еще ряд негативных эффектов и трудностей, с которыми могут столкнуться пациенты после проведения БХ. К их числу можно отнести нарушение обмена кальция и витамина D с развитием остеопороза, артропатии, а также фармакокинетические проблемы при применении традиционной противовоспалительной терапии.

Предоперационный дефицит витамина D наблюдается у 60–70% пациентов с ожирением [43]. Поскольку всасывание витамина D происходит в тощей и подвздош-

ной кишке, оперативные вмешательства, затрагивающие данные отделы, такие как гастро- или билиопанкреатическое шунтирование, могут приводить к нарушению его метаболизма. Эти же виды вмешательств влияют и на усвоение кальция, что сопровождается компенсаторным повышением уровня паратгормона (ПТГ) и снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), в то время как регулируемое бандажирование и рукавная резекция желудка вызывают минимальные изменения фосфорно-кальциевого обмена. Еще одним фактором снижения МПКТ может быть снижение уровня эстрогенов, сопровождающее уменьшение избыточного количества жировой ткани, в которой продуцируется эстрон. Изменения уровня адипокинов и гастроинтестинальных гормонов после БХ также могут иметь значение, поскольку они влияют на метаболизм костной ткани [44].

Исследования, изучавшие изменения МПКТ у пациентов после гастрешунтирования, показали ее снижение в проксимальном отделе бедра примерно на 8–10% без явного снижения МПКТ в поясничном отделе, а также повышение маркера остеорезорбции N-телопептида коллагена 1 типа в моче, повышение уровня ПТГ, несмотря на прием препаратов кальция и витамина D [45, 46]. Значимыми факторами снижения МПКТ в данных исследованиях были постменопаузальный статус и выраженность потери веса.

Исследование Vilarrasa N. и соавт., сравнивающее влияние рукавной резекции и гастрешунтирования на МПКТ, не выявило разницы в проценте пациентов с остеопенией или остеопорозом между 2 группами через 1 год после оперативного вмешательства, при этом постменопаузальный статус также был ассоциирован с большим риском снижения МПКТ [47]. В целом, несмотря на снижение МПКТ, наблюдаемое в данных исследованиях, значения МПКТ часто остаются в пределах нормы [48].

Данные о влиянии БХ непосредственно на риск остеопоротических переломов противоречивы. Lalmohamed A. и соавт. не обнаружили повышения частоты остеопоротических переломов у пациентов через 2,2 года после бариатрической операции по сравнению с контрольной группой, хотя наблюдалась тенденция к увеличению риска переломов через 3–5 лет после операции и у пациентов с более высокой потерей веса [49]. По данным исследования 258 жителей США, наблюдаемых в среднем в течение 7,7 года после БХ, было показано 2-кратное увеличение риска традиционных остеопоротических переломов [50].

С учетом этих данных, рекомендуется [51] проводить ежегодный скрининг уровней ПТГ, 25(ОН)витамина D, альбумина и кальция в крови, суточной экскреции кальция с мочой. Рекомендованное суточное потребление кальция варьирует от 1500 мг/сут до 2400 мг/сут в зависимости от выбора вмешательства, лучше использовать цитрат кальция из-за меньшего влияния концентрации желудочного сока на его всасываемость. В раннем послеоперационном периоде может потребоваться не менее 3000 МЕ витамина D.

Разновидности бариатрических операций, выполняемых в 1980-х годах, ассоциировались с развитием послеоперационного неэрозивного серонегативного артрита, что, вероятнее всего, было обусловлено тощечно-подвздошным шунтированием, приводящим

к длительному нахождению микробиоты в просвете кишечника и антигенной стимуляции [52], что подтверждается купированием проявлений артрита после устранения анастомоза [53].

Отдельной трудностью может быть необходимость коррекции пероральной противовоспалительной терапии с учетом возможного изменения фармакокинетики препаратов. Однако с выходом новых генно-инженерных биологических препаратов, а также широкой доступностью инъекционных форм метотрексата данная проблема становится менее актуальной для пациентов с ревматоидным и ПсА. Парентеральная терапия сопутствующего остеопороза также может быть более предпочтительной, учитывая и без того низкую биодоступность пероральных бисфосфонатов, а также их негативное влияние на верхние отделы ЖКТ [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ожирения является достаточно трудным процессом, требующим взаимодействия врача и пациента. В ряде случаев, несмотря на модификацию образа жизни и медикаментозную терапию, не удается достичь устойчивого снижения массы, что актуализирует проведение бариатрического вмешательства. Имеющиеся данные показывают возможность положительного влияния БХ не только на массу тела, но и на течение ряда

ревматических заболеваний, что особенно важно ввиду затруднения снижения массы тела путем увеличения физической нагрузки у таких пациентов. Вместе с тем необходимо дальнейшее проведение проспективных исследований в данной области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» №1021051503137-7.

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

Участие авторов. Паневин Т.С. — концепция исследования, анализ данных, написание статьи, редакционная правка; Лила А.М. — концепция исследования, написание статьи, редакционная правка; Зоткин Е.Г. — анализ данных, редакционная правка. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [published correction appears in *Lancet*. 2014;384(9945):746]. *Lancet*. 2014;384(9945):766–781. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
- Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL, et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res*. 2018;133:277–288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.009>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5–99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines «Management of obesity and its comorbidities». *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5–99 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
- Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №4. — С. 270–276. [Troshina EA, Ershova EV. Pharmacotherapy of obesity: what's new? *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):270–276. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9315>
- McGuire MT, Wing RR, Hill JO. The prevalence of weight loss maintenance among American adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(12):1314–1319. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jo.0801075>
- Qin B, Yang M, Fu H, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):86. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0601-x>
- Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Impact of obesity on remission and disease activity in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(2):157–165. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.22932>
- González-Gay MA, González-Juanatey C. Rheumatoid arthritis: Obesity impairs efficacy of anti-TNF therapy in patients with RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(11):641–642. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.158>
- Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1914–1922. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205459>
- van der Helm-van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF, et al. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):769–774. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2007.078832>
- Maglio C, Zhang Y, Peltonen M, et al. Bariatric surgery and the incidence of rheumatoid arthritis – a Swedish Obese Subjects study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(2):303–309. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez275>
- England BR, Baker JF, Sayles H, et al. Body mass index, weight loss, and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(1):11–18. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23258>
- Baker JF, England BR, Mikuls TR, et al. Obesity, Weight Loss, and Progression of Disability in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1740–1747. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23579>
- Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitis GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):450–462. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq266>
- Sparks JA, Halperin F, Karlson JC, et al. Impact of bariatric surgery on patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(12):1619–1626. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.22629>
- Xu F, Yu C, Li DG, et al. The outcomes of bariatric surgery on rheumatoid arthritis disease activity: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):3167. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59723-8>
- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31–35. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217344>
- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):20–33. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220973>
- Gu A, Cohen JS, Malahias MA, et al. The effect of bariatric surgery prior to lower extremity total joint arthroplasty: a systematic review. *HSS J*. 2019;15(2):190–200. doi: <https://doi.org/10.1007/s11420-019-09674-2>

20. Toivanen AT, Heliövaara M, Impivaara O, et al. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis—a population-based study with a follow-up of 22 years. *Rheumatology*. 2010;49(2):308-314. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep388>
21. Long H, Xie D, Zeng C, et al. Association between body composition and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(12):2108-2118. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13719>
22. Edwards C, Rogers A, Lynch S, et al. The effects of bariatric surgery weight loss on knee pain in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis*. 2012;2012(2):1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/504189>
23. Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):139-144. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.134015>
24. Abu-Abeid S, Wishnitzer N, Szold A, Liebergall M. The influence of surgically-induced weight loss on the knee joint. *Obes Surg*. 2005;15(10):1437-1442. doi: <https://doi.org/10.1381/096089205774859281>
25. Belmont PJ Jr, Goodman GP, Waterman BR, et al. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(1):20-26. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.00018>
26. Salih S, Sutton P. Obesity, knee osteoarthritis and knee arthroplasty: a review. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2013;5(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/2052-1847-5-25>
27. Springer BD, Carter JT, McLawhorn AS, et al. Obesity and the role of bariatric surgery in the surgical management of osteoarthritis of the hip and knee: a review of the literature. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(1):111-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.09.011>
28. McLawhorn AS, Levack AE, Lee YY, et al. Bariatric surgery improves outcomes after lower extremity arthroplasty in the morbidly obese: A propensity score-matched analysis of a New York statewide database. *J Arthroplasty*. 2018;33(7):2062-2069.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.11.056>
29. Watts C, Martin JR, Houdek M, et al. Prior bariatric surgery may decrease the rate of re-operation and revision following total hip arthroplasty. *Bone Joint J*. 2016;98-B(9):1180-1184. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B9.37943>
30. Kulkarni A, Jameson SS, James P, et al. Does bariatric surgery prior to lower limb joint replacement reduce complications? *Surgeon*. 2011;9(1):18-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surge.2010.08.004>
31. Nearing EE 2nd, Santos TM, Topolski MS, et al. Benefits of bariatric surgery before elective total joint arthroplasty: is there a role for weight loss optimization? *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(3):457-462. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.11.005>
32. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Влияние хирургического лечения ожирения на пуриновый обмен и подагру // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 138-146. [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV. The effect of bariatric surgery on purine metabolism and gout. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):138-146. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12109>
33. Yeo C, Kaushal S, Lim B, et al. Impact of bariatric surgery on serum uric acid levels and the incidence of gout: A meta-analysis. *Obes Rev*. 2019;20(12):1759-1770. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12940>
34. Dalbeth N, Chen P, White M, et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):797-802. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203970>
35. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1870-1882. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211472>
36. Romero-Talamás H, Daigle CR, Aminian A, Corcelles R, Brethauer SA, Schauer PR. The effect of bariatric surgery on gout: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(6):1161-1165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.02.025>
37. Xu C, Wen J, Yang H, et al. Factors influencing early serum uric acid fluctuation after bariatric surgery in patients with hyperuricemia. *Obes Surg*. 2021;31(10):4356-4362. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05579-4>
38. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2(12):e54. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2012.26>
39. Debbaneh M, Millsop JW, Bhatia BK, et al. Diet and psoriasis, part I: Impact of weight loss interventions. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):133-140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.012>
40. Maglio C, Peltonen M, Rudin A, Carlsson LMS. Bariatric surgery and the incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in the Swedish obese subjects study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(12):2068-2073. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21955>
41. Sethi M, Ren-Fielding C, Caminer AC, et al. Clinical improvements in psoriasis and psoriatic arthritis with surgical weight loss. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10)
42. Egeberg A, Sørensen JA, Gislason GH, et al. Incidence and prognosis of psoriasis and psoriatic arthritis in patients undergoing bariatric surgery [published correction appears in *JAMA Surg*. 2018;153(7):692]. *JAMA Surg*. 2017;152(4):344-349. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4610>
43. Kim J, Brethauer S. Metabolic bone changes after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(2):406-411. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.03.010>
44. Bruno C, Fulford AD, Potts JR, et al. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery: correlation with the reduction in leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):159-166. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0265>
45. Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA, Shapses SA. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res*. 2004;12(1):40-47. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2004.7>
46. Fleischer J, Stein EM, Bessler M, et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3735-3740. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0481>
47. Vilarrasa N, de Gordejuela AG, Gómez-Vaquero C, et al. Effect of bariatric surgery on bone mineral density: comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2013;23(12):2086-2091. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1016-x>
48. Scibora LM, Ikramuddin S, Buchwald H, Petit MA. Examining the link between bariatric surgery, bone loss, and osteoporosis: a review of bone density studies. *Obes Surg*. 2012;22(4):654-667. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0596-1>
49. Lalmohamed A, de Vries F, Bazelier MT, et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. *BMJ*. 2012;345(1):e5085-e5085. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e5085>
50. Nakamura KM, Haglund EG, Clowes JA, et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):151-158. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2463-x>
51. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient — 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract*. 2013;19(2):337-372. doi: <https://doi.org/10.4158/EP12437.GL>
52. Leff RD, Towles W, Aldo-Benson MA, et al. A prospective analysis of the arthritis syndrome and immune function in jejunoileal bypass patients. *J Rheumatol*. 1983;10(4):612-618.
53. Delamere JP, Baddeley RM, Walton KW. Jejuno-ileal bypass arthropathy: its clinical features and associations. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(5):553-557. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.42.5.553>

Рукопись получена: 15.02.2022. Одобрена к публикации: 02.03.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н. [Taras S. Panevin, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А [address: 34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; SPIN-код: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Зоткин Евгений Германович, д.м.н. [Evgeniy G. Zotkin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>; SPIN-код: 6061-2318; e-mail: ezotkin@mail.ru

Ли́ла Алекса́ндр Миха́йлович, д.м.н., член-корр. РАН [Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; SPIN-код: 7287-8555; e-mail: sokrat@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Паневин Т.С., Зоткин Е.Г., Ли́ла А.М. Влияние хирургического лечения морбидного ожирения на заболевания суставов // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 70-76. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13258>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panevin TS, Zotkin EG, Lila AM. Impact of surgical treatment of morbid obesity on joint diseases. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):70-76. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13258>

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ВЛИЯНИЕ ЭТИОТРОПНОЙ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



© И.С. Маганева^{1*}, А.С. Бондаренко¹, А.П. Милютин^{1,2}, А.Р. Елфимова¹, Е.Е. Бибик¹, Л.В. Никанкина¹, Н.В. Тарбаева¹, А.К. Еремкина¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Высокая распространенность новой коронавирусной инфекции (COVID-19), сохраняющаяся в настоящее время, диктует необходимость детального изучения ее патогенеза. Актуальным представляется исследование взаимосвязи нарушений минерального обмена с тяжестью течения COVID-19.

ЦЕЛЬ. Изучить динамику основных показателей минерального обмена у госпитализированных пациентов в активной стадии COVID-19, в том числе в зависимости от проведения этиотропной и патогенетической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. На базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проведено исследование с включением 106 пациентов (в возрасте ≥ 18 лет) с клинически или лабораторно подтвержденной COVID-19. Комплексное лабораторное обследование, включая показатели минерального обмена и маркеры воспаления, инструментальная оценка тяжести COVID-19 проводились до начала патогенетической терапии, на 3, 7-е сутки госпитализации и перед выпиской. Статистический анализ выполнялся с помощью программы Statistica 13 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В первый день госпитализации отмечалась высокая частота гипокальциемии — в 40,6% случаев по уровню альбумин-скорректированного кальция; суммарная распространенность дефицита/недостаточности витамина D составила 95,3%. При этом вторичный гиперпаратиреоз был выявлен только в 14,2% случаев. Уровень общего кальция у пациентов с $\text{SpO}_2 < 93\%$ был достоверно ниже, чем в группе с $\text{SpO}_2 \geq 93\%$ ($p=0,001$), а более низкие значения общего кальция сыворотки крови сочетались с более тяжелым поражением легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии ($r=-0,26$, $p=0,007$, поправка Бонферрони $p_0=0,002$). При сравнительном анализе показателей минерального обмена в течение госпитализации (между 1, 3, 7-ми сутками госпитализации и перед выпиской) на фоне терапии барицитинибом было выявлено статистически значимое увеличение альбумин-скорректированного кальция к окончанию госпитализации ($p<0,001$, критерий Фридмана, $p_0=0,01$). При попарном сравнении подгрупп в зависимости от получаемой терапии на 3-и сутки выявлен статистически значимо более низкий уровень альбумин-скорректированного кальция у пациентов, получающих одновременно терапию барицитинибом и тоцилизумабом по сравнению с подгруппой пациентов, находящихся на этиотропном лечении (2,16 [2,13; 2,18] ммоль/л против 2,23 [2,19; 2,28] ммоль/л, $p=0,002$, U-тест, $p_0=0,012$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции характерны высокая распространенность дефицита/недостаточности витамина D и гипокальциемии. Выявлены ассоциации между показателями кальция и тяжестью поражения легочной ткани, что характеризует гипокальциемию как важный предиктор тяжелого течения и неблагоприятного исхода при COVID-19. Патогенетическая терапия барицитинибом, в том числе в комбинации с тоцилизумабом, способствует достижению нормокальциемии, однако это требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; гиперпаратиреоз; гипокальциемия; дефицит витамина D; барицитиниб.

DYNAMICS THE PARAMETERS OF MINERAL METABOLISM IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19, THE IMPACT OF ETIOTROPIC AND PATHOGENETIC THERAPY

© Irina S. Maganeva^{1*}, Axenia S. Bondarenko¹, Anastasiia P. Miliutina^{1,2}, Alina R. Elfimova¹, Ekaterina E. Bibik¹, Larisa V. Nikankina¹, Natalia V. Tarbaeva¹, Anna K. Eremkina¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The high prevalence of COVID-19 requires the research progress on the disease pathogenesis. There is a lot of data confirming the association between mineral metabolism and the severity of COVID-19.

AIM: To study the dynamics of mineral metabolism parameters in patients with a confirmed COVID-19 at the time of hospitalization and after discharge, including the impact of etiotropic and pathogenetic therapy on them.

MATERIALS AND METHODS: A single-center study of 106 patients (aged ≥ 18 years) with clinically or laboratory confirmed diagnosis of COVID-19 was carried out at the Endocrinology Research Centre, Moscow. Baseline biochemical parameters, including serum calcium, phosphorus, albumin, 25(OH)D, parathyroid hormone (PTH), inflammatory markers, and instrumental



assessment of COVID-19 severity were performed before specific immunotherapy, as well as on 3rd and 7th days of hospitalization and before discharge. Statistical analysis was performed with Statistica 13 software (StatSoft, USA).

RESULTS: On the first day, hypocalcemia (low albumin-adjusted calcium level) was detected in 40.6% of cases, the prevalence of vitamin D deficiency/insufficiency amounted to 95.3% of cases. At the same time, secondary hyperparathyroidism was identified only in 14.2% of patients. A comparative analysis of mineral metabolism during hospitalization (between 1, 3, 7 days of hospitalization and before discharge) during baricitinib treatment revealed a statistically significant increase in albumin-adjusted calcium by the end of hospitalization ($p < 0.001$, Friedman criterion, Bonferroni correction $p_0 = 0.01$). A pairwise comparison of subgroups, depending on the therapy, revealed a statistically significantly lower level of albumin-adjusted calcium on 3rd day among patients on baricitinib monotherapy or combined with tocilizumab compared with a subgroup of patients undergoing etiotropic treatment (2.16 [2.13; 2.18] mmol/l vs 2.23 [2.19; 2.28] mmol/l, $p = 0.002$, U-test, Bonferroni correction $p_0 = 0.012$).

CONCLUSION: Patients with severe coronavirus infection are characterized by a high prevalence of vitamin D deficiency and hypocalcemia. Associations between calcium and saturation as well as the severity of lung lesion characterizes hypocalcemia as an important predictor of severe course and poor outcome in COVID-19. Pathogenetic therapy with baricitinib, including in combination with tocilizumab, contributes to achieve normocalcemia, but further studies are required.

KEYWORDS: COVID-19; hyperparathyroidism; hypocalcemia; vitamin D deficiency; baricitinib.

ОБОСНОВАНИЕ

В декабре 2019 г. в китайской провинции Ухань впервые было зарегистрировано заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, на 80% филогенетически сходным с вирусом SARS-CoV и на 50% с вирусом MERS-CoV [1]. SARS-CoV-2 стал причиной беспрецедентной по своим масштабам и последствиям пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). По данным Университета Джонса Хопкинса, на конец марта 2023 г. в мире подтверждено более 676 млн случаев заболевания с более 6,8 млн смертей [2]. Учитывая, что COVID-19 продолжает непрерывно распространяться во всем мире, изучение патогенеза заболевания, поиск факторов, влияющих на его течение, формирование новых стратегий лечения не теряют своей актуальности.

В литературе имеются многочисленные данные о связи инфекционных заболеваний, в том числе COVID-19, с нарушениями минерального обмена. Гипокальциемия описана как отличительная особенность при данном заболевании: согласно данным метаанализа J.W. Martha и соавт., ее распространенность составляет в среднем 55% (от 23 до 87%) [3]. Кроме того, гипокальциемия является независимым фактором риска госпитализации и неблагоприятного исхода заболевания [4]. Анализ показателей минерального обмена также позволяет выявить высокую распространенность гипопаратиреоза (29,7%) [5], в то время как данные о сывороточной концентрации магния противоречивы. Среди стационарных больных регистрировалась как гипо- (32–48%), так и гипермагниемия (9,6–14%), при этом последняя была выше среди пациентов в отделениях интенсивной терапии [6]. Дефицит 25(OH)D обнаруживается по меньшей мере у 50% пациентов [7]. Интересно, что для пациентов с COVID-19 на фоне вышеописанных нарушений характерно развитие функционального гипопаратиреоза (до 40% случаев) [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы было изучение динамики основных показателей минерального обмена у госпитализированных пациентов в активной стадии COVID-19, в том числе в зависимости от проведения этиотропной и патогенетической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объем исследования

Проведено одноцентровое интервенционное динамическое сравнительное нерандомизированное исследование, в которое были включены пациенты с COVID-19, прошедшие лечение в Центре COVID-19 на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в мае-июне 2020 г.

Критерии постановки диагноза.

Диагноз COVID-19 устанавливался согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (версия 5, COVID-19)» [9].

Диагноз сахарного диабета (СД) устанавливался при уровне $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ и глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л и/или глюкозы крови при поступлении $\geq 11,1$ ммоль/л [10].

Критерии включения и исключения

Критерии включения: подтвержденная клинически или лабораторно новая коронавирусная инфекция; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: наличие ранее диагностированных хронического гипопаратиреоза, первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ); сахарного диабета (СД); морбидного ожирения (ИМТ более 40 кг/м^2); снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$; бронхиальной астмы в стадии обострения; прием препаратов, влияющих на кальциевый обмен (препараты кальция, витамина D, бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид, диуретики), наличие психических заболеваний, беременности.

Дизайн исследования

В 1-й день госпитализации у всех пациентов была выполнена клиническая оценка тяжести COVID-19 (температура, определение насыщения крови кислородом (сатурация, SpO_2)), лабораторная (общеклинический анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинин, кальций общий,

альбумин, фосфор, магний, глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), гормональный анализ крови (интактный паратиреоидный гормон (иПТГ), кальцитонин), маркеры воспаления и иммунного ответа (прокальцитонин, интерлейкины-6 и -16 (IL-6, IL-1 β), фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), иммуноглобулин G (IgG)), а также коагулограмма, D-димер и инструментальная диагностика (оценка степени специфического поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии — МСКТ)).

Дополнительно были сформированы подгруппы пациентов в зависимости от SpO_2 (подгруппа A1 — $\text{SpO}_2 \geq 93\%$, $n=74$, подгруппа A2 — $\text{SpO}_2 < 93\%$, $n=32$), степени поражения легочной ткани по данным МСКТ (подгруппа B1 — КТ1–2, $n=56$, подгруппа B2 — КТ3–4, $n=50$), уровней СРБ (подгруппа B1 — $\text{СРБ} < 10$ мг/л, $n=10$, подгруппа B2 — $\text{СРБ} \geq 10$, $n=96$) и IL-6 (подгруппа Г1 — $\text{IL-6} < 10$, $n=39$, подгруппа Г2 — $\text{IL-6} \geq 10$, $n=47$).

В ходе госпитализации все пациенты получали этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 5) [9]. Также всем пациентам для профилактики тромбообразования назначалась антикоагулянтная терапия эноксапарином натрия. Этиотропная терапия (один из препаратов: гидроксихлорохин, умифеновир, аминоксигидрофталазиндион натрия, препараты интерферонов, иммуноглобулин человека G, лопинавир+ритонавир) и патогенетическая терапия (тоцилизумаб, сарилумаб, барицитиниб, глюкокортикостероиды) назначались лечащим врачом после получения результатов обследования. На 3, 7-е сутки госпитализации, а также перед выпиской была проведена динамическая оценка показателей минерального обмена с последующим исследованием влияния на него терапии. Терапию барицитинибом получали 28 пациентов, однако на одном из визитов по техническим причинам анализы были недоступны, в связи с чем сравнение показателей минерального обмена в динамике проведено у 27 больных. Препараты кальция и витамина D пациентам не назначались.

МЕТОДЫ

Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови выполнялся на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония): референсные интервалы (РИ) для лейкоцитов — $3,9\text{--}10 \times 10^9$ кл./л, лимфоцитов — $0,86\text{--}4,06 \times 10^9$ кл./л, тромбоцитов — $148\text{--}339 \times 10^9$ кл./л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — на анализаторе Test1 (Ali Fax): РИ для женщин — 2–20 мм/ч, для мужчин — 2–15 мм/ч. Биохимические исследования сыворотки крови: кальций общий (РИ 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), магний (РИ 0,7–1,05 ммоль/л), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин), глюкоза (РИ 3,1–6,1 ммоль/л), ферритин (РИ для женщин — 15–160 нг/мл, для мужчин — 30–300 нг/мл), СРБ (РИ 0,1–5 мг/л), ЛДГ (РИ 125–220 Ед/л) выполняли на биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Для исключения ложнозанижен-

ных и ложнозавышенных показателей кальция крови производили перерасчет его концентрации с поправкой на уровень альбумина крови [11].

Определение иПТГ крови (РИ 15–65 пг/мл) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия), 25(OH)D (РИ 30–100 нг/мл) и кальцитонина (РИ 0–4,8 пг/мл для женщин, 0–11,8 пг/мл для мужчин) — на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия). СКФ определяли с учетом возраста пациента и уровня креатинина сыворотки крови по формуле СКД-EPI 2009 (pСКФ).

HbA_{1c} (РИ 4–6%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).

Показатели коагулограммы определяли на анализаторе ACL TOP LAS 700 (Instrumentation Laboratory, США): РИ для АЧТВ — 28–40 с, для МНО — 0,8–1,3. Количественный высокочувствительный анализ D-димера плазмы (РИ 0–500 нг/мл) выполнен на аппарате ACL TOP 700 (IL, США). Определение IL-6 (РИ 0–10 пг/мл) осуществляли с помощью иммуноферментных наборов «Вектор-Бест» (Россия), ИЛ-1 β (РИ 0–5 пг/мл) — методом иммуноферментного анализа (ELISA) при помощи стандартного набора Invitrogen, USA; прокальцитонина (РИ 0–0,05 нг/мл) — методом иммунохемилюминесценции на анализаторе Architect i2000 (Abbott); IgG (РИ 5,52–16,31 г/л) — методом иммунотурбидиметрии, биохимический анализатор Architect c8000 (Abbott); FGF-23 (РИ 0,1–20 пмоль/л) — методом иммуноферментного анализа (ELISA), Biomedica, Словакия.

Инструментальные методы исследования

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Оценка степени насыщения крови кислородом (SpO_2) проведена с помощью пульсоксиметра CS Medica MD300C2. МСКТ органов грудной полости проводилась на компьютерном томографе GE Optima CT660 (США). Протокол МСКТ формировался согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 5) [9].

Статистический анализ

Размер выборок предварительно не рассчитывался. Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 13 (StatSoft, США) и языка программирования для статистической обработки данных R 4.2.2. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3], качественных — в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Сравнение двух независимых подгрупп пациентов для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2), при значении хотя бы одной ожидаемой частоты менее 5 применялась поправка Йейтса, при наличии нулевых частот использовался двусторонний точный критерий Фишера. Сравнение двух исследуемых зависимых групп (до и после медикаментозного лечения) для количественных данных выполнялось при помощи критерия Вилкоксона (W-тест), для качественных — при помощи критерия

Мак-Немара. Для сравнения количественных признаков более чем в двух взаимосвязанных группах применялся критерий Фридмана, попарно данные группы сравнивались с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующим проведением post-hoc анализа. Корреляционный анализ проводился с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Исходный критический уровень статистической значимости (p) при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони (p_0) путем коррекции критического уровня значимости. Рассчитанные уровни значимости в диапазоне от критического до 0,05 описаны в качестве индикаторов статистической тенденции.

Этическая экспертиза.

Протокол научного исследования был рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 30 апреля 2020 г. (протокол №6). Все пациенты подписали информированные согласия на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 106 пациентов (из них 63 мужчины и 43 женщины, соотношение м:ж=1,5:1).

Медиана возраста составила 55 [45; 66] лет. При этом мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту ($p=0,031$, U-тест). Продолжительность госпитализации составила 12 [10; 14] дней. Среди прогностически неблагоприятных факторов тяжелого течения коронавирусной инфекции оценивались ИМТ (медиана 28,0 [25,0; 31,2] кг/м²) и фильтрационная функция почек (рСКФ — 87,5 [72; 100] мл/мин/1,73 м²).

Общее состояние пациентов при поступлении

Диагноз коронавирусной инфекции лабораторно был подтвержден у 74 пациентов, что составило 69,8%. В то же время специфическое поражение легких разной степени тяжести по данным МСКТ было выявлено в 100% случаев: 1-й степени у 13 пациентов (12,3%), 2-й — у 43 пациентов (40,6%), 3-й — у 46 (43,4%) и 4-й степени — у 4 пациентов (3,8%). Снижение SpO₂ менее 93% определялось у 32 пациентов (30,2%), повышение СРБ ≥ 60 мг/л — у 53 (50%), IL-6 ≥ 10 пг/мл — у 47 обследуемых из 86 (54,7%), ЛДГ ≥ 220 Ед/л — у 88 (83%) больных. Тяжелое течение заболевания с развитием «цитокинового шторма» было диагностировано у 30 больных (28,3%). Уровень ферритина был статистически значимо выше у мужчин ($p<0,001$, U-тест), в остальном значимых различий в маркерах воспалительного процесса по полу выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика маркеров воспалительного процесса у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар

Признак	РИ	Все пациенты		Мужчины		Женщины		p, U-тест
		n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл./л	3,9–10,0	106	5,93 [4,48; 8,11]	63	6,71 [4,86; 8,97]	43	5,28 [4,00; 6,82]	0,027
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл./л	0,86–4,06	106	1,06 [0,75; 1,5]	63	1,08 [0,78; 1,57]	43	1,05 [0,73; 1,36]	0,328
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл./л	148–339	106	201 [161; 254]	63	185 [149; 234]	43	207 [171; 285]	0,016
СОЭ, мм/ч	для женщин: 2–20 для мужчин: 2–15	106	32,5 [22; 47]	63	29 [18; 39]	43	37 [22; 54]	0,008
ЛДГ, Ед/л	125–220	106	287 [233; 374]	63	315 [233; 413]	43	267 [230; 349]	0,136
Ферритин, нг/мл	для женщин: 15–160 для мужчин: 30–300	106	431,9 [211,3; 867,4]	63	801,2 [329,4; 1017,5]	43	230,6 [154,9; 452,5]	<0,001
СРБ, мг/л	0,1–5	106	59,45 [25,8; 112,4]	63	66,0 [22,0; 133,4]	43	51,3 [30,0; 79,5]	0,401
IL-6, пг/мл	0–10	86	12,70 [4,64; 40,10]	54	16,20 [4,64; 50,40]	32	12,24 [4,66; 29,805]	0,453
IgG, г/л	5,52–16,31	38	11,685 [9,91; 12,65]	22	10,66 [8,90; 12,50]	16	12,485 [10,995; 13,05]	0,040
FGF-23, пмоль/л	0,1–20	105	0 [0; 0]	62	0 [0; 0]	43	0 [0; 0]	0,398
IL-1 β , пг/мл	< 5	17	18,90 [6,61; 68]	12	13,55 [2,18; 86,10]	5	20,5 [15; 68]	0,423
D-димер, нг/мл	0–500	100	233,5 [153,5; 383]	62	227,5 [146; 396]	38	240,5 [160; 349]	0,709

Примечание. Поправка Бонферрони $p_0=0,004$.

Характеристика показателей минерального обмена при поступлении

Медиана общего кальция составила 2,20 [2,12; 2,29] ммоль/л, альбумина — 41 [38; 44] г/л, альбумин-скорректированного кальция 2,18 [2,11; 2,24] ммоль/л. Гипокальциемия по уровню альбумин-скорректированного кальция определялась в 40,6% наблюдений (n=43). Случаев гиперкальциемии в исследуемой группе выявлено не было. Медиана 25(ОН)D была 12,50 [7,83; 17,50] нг/мл, при этом дефицит определялся в 81,1% случаев (n=86), недостаточность — в 14,2% (n=15), оптимальный уровень — всего в 4,7% (n=5). Медиана иПТГ составила 39,65 [29,09; 56,84] пг/мл, а вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) был диагностирован в 14,2% случаев (n=15). В то же время низкий уровень иПТГ в 1-е сутки госпитализации отмечался в 5,7% наблюдений (n=6). Уровень фосфора был определен у 97 больных, из них у 9 (9,3%) выявлена гипофосфатемия, а у 10 (10,3%) — гиперфосфатемия. Одинаково часто встречалась как гипер-, так и гипомагниемия (в 1% случаев).

В подгруппе А2 ($\text{SpO}_2 < 93\%$) были определены статистически значимо более низкий уровень общего кальция сыворотки крови (2,14 [2,08; 2,22] ммоль/л против 2,23 [2,14; 2,32] ммоль/л, $p=0,001$, U-тест, $p_0=0,002$) и тенденция к более низким показателям альбумин-скорректированного кальция (2,13 [2,08; 2,20] ммоль/л против 2,19 [2,12; 2,25] ммоль/л, $p=0,023$, U-тест, $p_0=0,002$).

При сравнении подгрупп Б1 (КТ1–2) и Б2 (КТ3–4), во второй также были выявлены значимо более низкие уровни общего кальция крови (2,15 [2,10; 2,23] ммоль/л против 2,26 [2,16; 2,34] ммоль/л, $p=0,001$, U-тест, $p_0=0,002$), а различия по уровню альбумин-скорректированного кальция не достигли статистической значимости (2,17 [2,11; 2,25] ммоль/л против 2,19 [2,11; 2,24] ммоль/л, $p=0,959$, U-тест).

Более низкие показатели общего кальция сыворотки сочетались с более тяжелым поражением легочной ткани ($r=-0,26$, $p=0,007$, метод Спирмена, $p_0=0,001$). Выявлены умеренные отрицательные корреляции с тенденцией к статистически значимой между уровнем фосфора с CO_2 ($r=-0,25$, $p=0,012$, $p_0=0,001$), с IL-6 ($r=-0,24$, $p=0,034$, $p_0=0,001$) и с D-димером ($r=-0,29$, $p=0,005$, $p_0=0,001$).

У пациентов с гипокальциемией чаще развивался цитокинный шторм (53% против 32,2%, $p=0,005$, χ^2), и чаще требовался перевод в реанимацию (61,3% против 35,4%, $p=0,007$, χ^2). Случаев летального исхода зафиксировано не было.

Сравнительный анализ показателей минерального обмена в ходе госпитализации

При оценке динамики показателей минерального обмена в ходе госпитализации было отмечено, что уровень иПТГ статистически значимо увеличивался на 3-и сутки и далее снижался к моменту выписки, оставаясь при этом в пределах референсного интервала. Среди пациентов, у кого при госпитализации был выявлен низкий уровень иПТГ, уже на 3-и сутки он нормализовался. Минимальные значения альбумин-скорректированного кальция отмечались в 1-е сутки. Уже с 3-го дня фиксировалось его повышение, и данная динамика сохранялась до конца госпитализации. Похожая ситуация была отмечена для фосфора и магния (рис. 1).

Перед выпиской нормокальциемия была достигнута в 84% случаев против 59,4% в день поступления ($p<0,001$), и, соответственно, уменьшилась частота гипокальциемии (по альбумин-скорректированному кальцию) (16% против 40,6%, $p<0,001$, при $p_0=0,002$). Частота ВГПТ перед выпиской снизилась до 11,3%, однако различия не достигли статистической значимости (рис. 2).

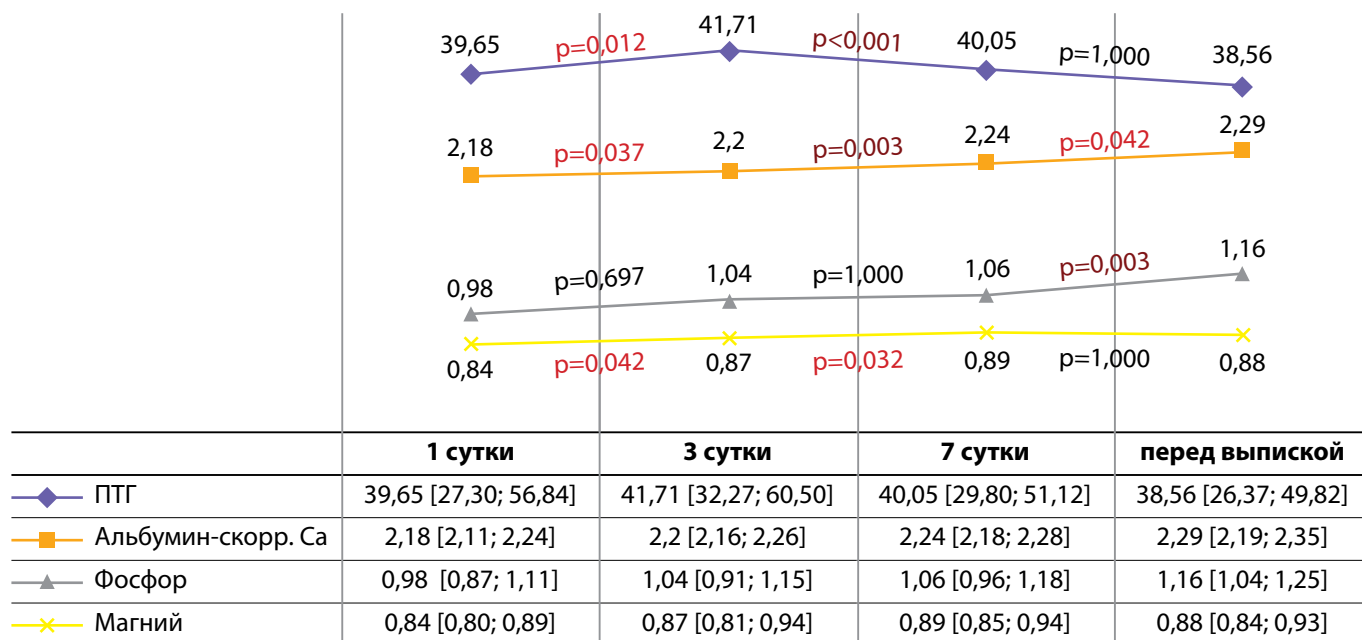


Рисунок 1. Динамика показателей минерального обмена в ходе госпитализации.

Примечание. На рисунке представлены динамические изменения медиан показателей минерального обмена, в таблице — Me [Q1; Q3]; группы сравнивались с помощью критерия Краскелла–Уоллиса с последующим проведением post-hoc анализа. Поправка Бонферрони $p_0=0,010$.

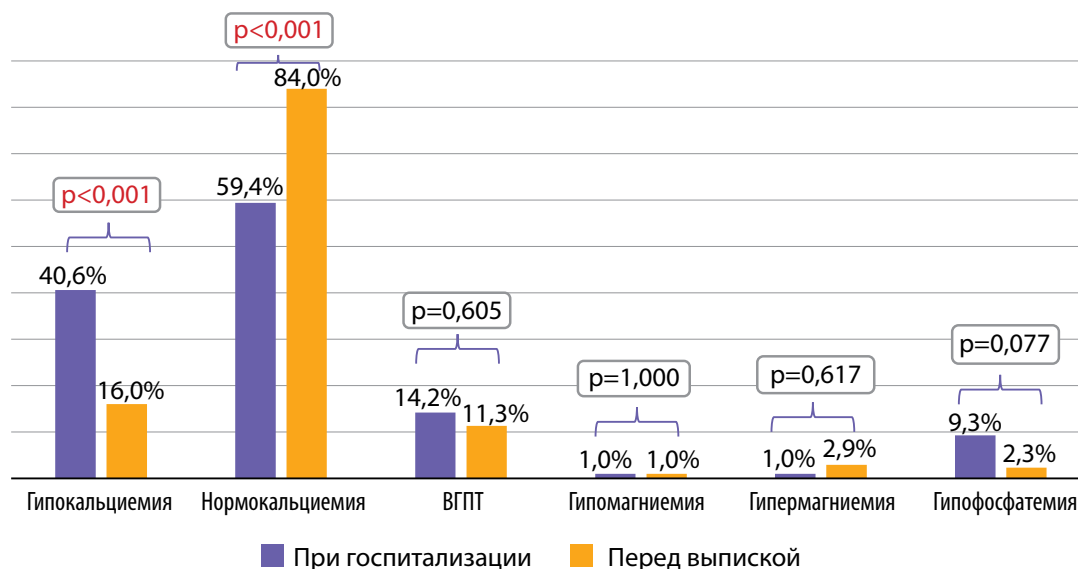


Рисунок 2. Нарушения минерального обмена у пациентов при госпитализации и перед выпиской.

Примечание. Значение p рассчитано с использованием критерия Мак-Немара. Поправка Бонферрони $p_0=0,002$.

Взаимосвязь показателей фосфорно-кальциевого обмена и проводимой терапии COVID-19

Этиотропную терапию получали 37,7% пациентов ($n=40$), из них 7,5% ($n=3$) — лопинавир+ритонавир. Патогенетическую терапию назначали в 62,3% ($n=66$), спектр назначаемых препаратов и их комбинаций представлен на рис. 3.

Подгруппы были сопоставимы по показателям минерального обмена в день поступления (табл. 2).

При оценке частоты основных нарушений фосфорно-кальциевого обмена гипокальциемия несколько чаще встречалась в подгруппе пациентов, которые в последующем получали патогенетическую терапию, но статистическая значимость не была достигнута (45,5% против 33,3%, $p=0,222$, χ^2).

На фоне монотерапии барицитинибом при анализе показателей минерального обмена при поступлении,

на 3, 7 дни госпитализации и перед выпиской нами было выявлено статистически значимое повышение как общего, так и альбумин-скорректированного кальция, а также фосфора и магния к моменту выписки (табл. 3).

При этом при попарном сравнении визитов, статистически значимая положительная динамика отмечалась уже на 7 сутки по сравнению с первым днем пребывания в стационаре (2,23 [2,18; 2,30] ммоль/л против 2,15 [2,11; 2,19] ммоль/л, $p<0,001$, W-тест).

На фоне терапии тоцилизумабом/сарилумабом отмечалась лишь тенденция к статистически значимому повышению альбумин-скорректированного кальция ко дню выписки ($p=0,042$, критерий Фридмана, при $p_0=0,010$).

При сочетанной терапии барицитинибом и тоцилизумабом уровень альбумин-скорректированного кальция также повышался, изменения достигли статистической значимости ко дню выписки ($p=0,010$, критерий

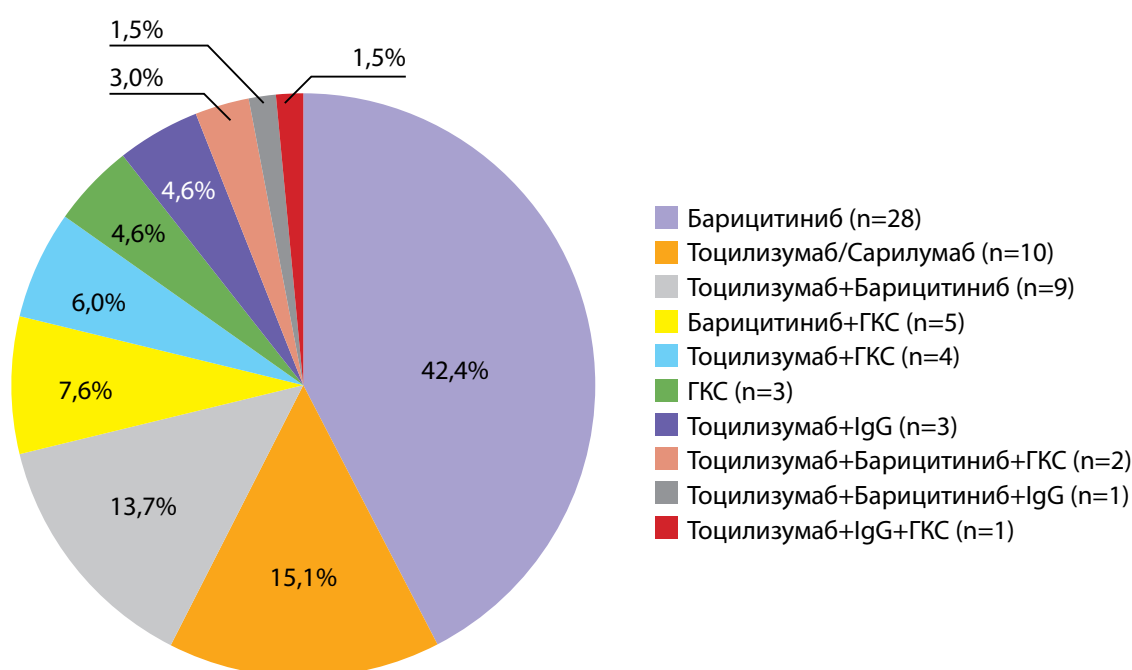


Рисунок 3. Спектр препаратов патогенетической терапии COVID-19, получаемой участниками исследования.

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды, IgG — иммуноглобулин человеческий G.

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей минерального обмена в подгруппах, в зависимости от получаемой терапии, до ее назначения

Показатель	Патогенетическая терапия		Этиотропная терапия		p, U-test Me [Q1; Q3]
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
ПТГ, пг/мл	66	39,65 [29,09; 56,84]	40	39,88 [28,11; 56,14]	0,834
25(OH)D, нг/мл	66	13,65 [9,13; 18,40]	40	10,5 [6,0; 15,9]	0,067
Кальций общий, ммоль/л	66	2,17 [2,12; 2,26]	40	2,26 [2,12; 2,32]	0,049
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	66	2,16 [2,10; 2,23]	40	2,21 [2,12; 2,28]	0,074
Фосфор, ммоль/л	60	0,97 [0,86; 1,15]	37	1,03 [0,94; 1,14]	0,243
Магний, ммоль/л	64	0,83 [0,795; 0,88]	38	0,85 [0,81; 0,90]	0,304
FGF-23, пмоль/л	42	0,760 [0,550; 1,732]	20	1,048 [0,591; 2,002]	0,541

Примечание. Поправка Бонферрони $p_0=0,007$.

Фридмана, $p_0=0,010$). Различий в показателях минерального обмена по остальным терапевтическим комбинациям нами выявлено не было.

Учитывая вышеизложенные результаты, проведен сравнительный анализ показателей минерального обмена между 4 подгруппами в зависимости от получаемой терапии: 1 подгруппа получала терапию барицитинибом ($n=28$), 2 — тоцилизумаб/сарилумаб ($n=10$), 3 — одновременно терапию барицитинибом и тоцилизумабом ($n=9$) и 4 — этиотропное лечение ($n=40$).

На 3 сутки госпитализации более низкий уровень альбумин-скорректированного кальция отмечался в подгруппе, получавшей комбинированную терапию барицитинибом и тоцилизумабом ($p=0,014$, критерий Краскела-Уоллиса, $p_0=0,012$). При попарном сравнении подгрупп в зависимости от получаемой терапии, на 3 сутки подтвержден статистически значимо более низкий уровень альбумин-скорректированного кальция в 3 подгруппе по сравнению с 4 подгруппой (2,16 [2,13; 2,18] ммоль/л против 2,23 [2,19; 2,28] ммоль/л, $p=0,002$, U-тест, $p_0=0,012$). На 7 сутки отмечалась тенденция к статистически значимо более высокому уровню магния в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 4 (0,92 [0,89; 0,97] ммоль/л против 0,88 [0,82; 0,94] ммоль/л, $p=0,015$, $p_0=0,012$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

В период работы Центра COVID-19 на базе ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» пациенты направлялись по скорой медицинской помощи с близлежащих районов Москвы, что могло исказить репрезентативность выборки для общей популяции. Нельзя точно сказать, с каким конкретно штаммом коронавируса госпитализировались пациенты. В период формирования выборок в Москве преобладали штаммы, близкие к европейской разновидности коронавируса. Однако в столицу попали и другие варианты возбудителя, в том числе из Азии.

Сопоставление с другими публикациями

По результатам нашей работы гипокальциемия по уровню альбумин-скорректированного кальция была выявлена в 40,6% случаев, при этом ее тяжесть была ассоциирована со степенью поражения легочной ткани, что согласуется с ранее опубликованными данными [3]. В настоящий момент существует несколько гипотез, объясняющих патофизиологические механизмы развития гипокальциемии при COVID-19. Кальций используется вирусом для инвазии в клетки, экспрессии своих генов, посттрансляционного

Таблица 3. Динамика показателей минерального обмена на фоне терапии барицитинибом

Признак	1 сутки		3 сутки		7 сутки		Перед выпиской		p, критерий Фридмана Me [Q1; Q3]
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
ПТГ, пг/мл	27	39,40 [29,09; 62,01]	27	41,45 [37,4; 65,4]	27	41,36 [30,18; 51,12]	27	39,38 [25,90; 48,00]	0,084
Кальций общий, ммоль/л	27	2,15 [2,1; 2,25]	27	2,16 [2,14; 2,24]	27	2,19 [2,14; 2,29]	27	2,27 [2,16; 2,38]	0,004
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	27	2,15 [2,11; 2,19]	27	2,19 [2,17; 2,24]	27	2,24 [2,18; 2,30]	27	2,29 [2,21; 2,37]	<0,001
Фосфор, ммоль/л	23	0,88 [0,79; 0,99]	23	0,95 [0,91; 1,21]	23	0,97 [0,89; 1,10]	23	1,17 [1,03; 1,24]	<0,001
Магний, ммоль/л	26	0,85 [0,82; 0,89]	26	0,90 [0,83; 0,96]	26	0,92 [0,89; 0,98]	26	0,89 [0,87; 0,95]	0,001

Примечание. Поправка Бонферрони $p_0=0,010$.

процессинга вирусных белков, а также играет важную роль в формировании структуры и высвобождении вирионов [12]. Также не исключается дополнительный вклад дефицита витамина D в развитие гипокальциемии [8].

Среди наших пациентов нецелевой уровень 25(OH)D был определен в 95,3%, в то время как по результатам эпидемиологических исследований частота дефицита/недостаточности на территории Российской Федерации в среднем составляет 84% [13]. В группе пациентов, получающих колекальциферол (100 000 МЕ в неделю) на 7 сутки госпитализации выявлены более высокие значения нейтрофилов и лимфоцитов ($p=0,047$; $p=0,025$), а также более низкий уровень СРБ ($p=0,028$). Описанные факты подчеркивают значимость проведения в дальнейшем проспективных интервенционных исследований для уточнения эффективности приема препаратов кальция и витамина D в качестве дополнительных мер профилактики и лечения коронавирусной инфекции.

Примечательно, что при такой высокой частоте гипокальциемии и дефицита витамина D, ВГПТ был обнаружен всего у 14,2% больных. Результаты ранее опубликованных исследований также показывают высокую распространенность дефицита витамина D (67,9%), гипокальциемии (по ионизированному кальцию в 70,5% случаев) и при этом низкую встречаемость ВГПТ (20,5%) среди пациентов с COVID-19 [14]. Это говорит о других возможных причинах повышения иПТГ при COVID-19. А одним из возможных объяснений отсутствия ожидаемого ответа паратиреоцитов на гипокальциемию в данном случае может быть именно ее быстрое развитие на фоне острого воспалительного процесса в начале заболевания с последующей самостоятельной нормализацией уровня кальция крови по мере выздоровления. С другой стороны, в ряде работ среди пациентов с COVID-19 наблюдалось развитие обратного состояния — гипопаратиреоза. В 40% случаев при умеренной и тяжелой гипокальциемии сывороточный ПТГ был низким или низко-нормальным [8]. Причина такого неадекватного ответа околотитовидных желез остается до конца непонятной. В нашем исследовании гипопаратиреоз был выявлен в 5,7% случаев в 1 сутки госпитализации и в дальнейшем не подтвердился. Одним из предположений, объясняющих развитие транзиторного, или «функционального» гипопаратиреоза у пациентов с COVID-19, является нарушение экспрессии и синтеза гена кальций-чувствительного рецептора (CaSR) под влиянием провоспалительных цитокинов [15]. Также известно, что магний может влиять на синтез и секрецию ПТГ [16]. Хотя в работе S. Hashemipour с соавт. не выявили ассоциации между гипомагниемией и степенью гипокальциемии, а также не подтвердили зависимость гипопаратиреоза от гипомагниемии [8]. Однозначно сделать вывод о влиянии гипомагниемии на развитие функционального гипопаратиреоза в случае COVID-19 не представляется возможным. Сложность заключается также в несоответствии сывороточного уровня магния его внутриклеточному содержанию [16]. По результатам нашего исследования гипо- и гипермагниемия были выявлены с одинаковой частотой (1%) и не были связаны с низким уровнем иПТГ.

Нами выявлена прямая статистически значимая взаимосвязь между гипофосфатемией и уровнем воспалительных маркеров, в т.ч. IL-6. В литературе имеются схожие данные [17] и предлагается использовать сыво-

роточный уровень фосфора для оценки тяжести течения заболевания, а также в качестве предиктора неблагоприятного исхода, хотя патогенез нарушений метаболизма фосфора остается не до конца ясным.

На протяжении госпитализации нами была выявлена положительная динамика в виде нормализации уровня кальция, а также тенденции к повышению фосфора и магния к моменту выписки. Похожее исследование было проведено S. Hashemipour и соавт. ($n=123$): к 4–6-му дню госпитализации было отмечено снижение уровня иПТГ $42,17 \pm 27,20$ пг/мл до $31,28 \pm 23,42$ пг/мл ($p<0,001$). При этом в 55% случаев степень снижения уровня кальция прогрессировала ($8,32 \pm 0,52$ мг/дл ($2,08 \pm 0,13$ ммоль/л) до $8,02 \pm 0,55$ мг/дл ($2,0 \pm 0,14$ ммоль/л), $p<0,001$). Снижение уровней альбумина и иПТГ были независимыми значимыми факторами гипокальциемии и ее прогрессирования (ОШ 0,27, 95% ДИ: 1,10–1,46, $p=0,001$ на каждый 1 г/л снижения альбумина и ОШ 1,29, 95% ДИ 1,03–1,62, $p=0,026$ на каждые 10 пг/мл снижения иПТГ) [18].

В исследовании 2022 г. A. Minasi ($n=111$) проведена оценка частоты назначения той или иной терапии при COVID-19 (гидроксихлорохин, противовирусные препараты (лопинавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир) и тоцилизумаб), которая составила 90,7%, 73,1% и 19,6% назначений, соответственно. При сравнении трех подгрупп, в зависимости от уровня кальция (1 подгруппа — кальций общий менее 2,02 ммоль/л ($n=46$), 2 — в диапазоне 2,02–2,15 ммоль/л ($n=32$), 3 — более 2,15 ммоль/л ($n=33$)) различий по частоте применения данных препаратов в ходе госпитализации коллегами выявлено не было ($p=0,152$, $p=0,572$ и $p=0,378$, соответственно) [19].

Клиническая значимость результатов

По результатам нашего исследования терапия препаратом из группы ингибиторов янус-киназы — барицитинибом — оказывала значимое положительное влияние на показатели минерального обмена. В том числе, на 7 сутки госпитализации отмечено статистически значимое увеличение альбумин-скорректированного уровня кальция по сравнению с 1 днем госпитализации ($p<0,001$, W-тест). Похожая ситуация была выявлена при одновременной терапии барицитинибом и тоцилизумабом: уровень альбумин-скорректированного кальция статистически значимо повышался ко дню выписки ($p=0,010$, критерий Фридмана, при $p_0=0,010$). При попарном сравнении данной подгруппы пациентами, получавшими этиотропное лечение, у первых на 3 сутки подтвержден статистически значимо более низкий уровень альбумин-скорректированного кальция ($p=0,002$, U-тест, при $p_0=0,012$). В настоящее время до конца не ясен механизм воздействия патогенетической терапии при COVID-19 на фосфорно-кальцевый обмен. Известно, что барицитиниб ингибирует адаптор-ассоциированные протеин-киназы 1-го типа и 2-го типа (AAK-1, AAK-2), препятствуя эндоцитозу вирусных частиц и, соответственно, использованию вирусом ионов кальция для инвазии в клетку. Однако данная гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях [20].

Хотя нами не было получено достоверных данных об изменении показателей фосфорно-кальцевого обмена на фоне лечения другими препаратами, это, вероятно, могло быть связано с небольшим объемом исследуемых групп. Часть используемых в нашем

исследовании препаратов (в частности, лопинавир+ритонавир) в настоящее время не применяется при лечении COVID-19, так как не доказали свою эффективность. Терапия блокаторами янус-киназ, а также генно-инженерными биологическими препаратами и ГКС не теряет своей актуальности и входит в современные алгоритмы патогенетического лечения коронавирусной инфекции. В дальнейшем требуется проведение дополнительных исследований с расширением объема выборки и оценки современной терапии на минеральный обмен.

Ограничения исследования

Наиболее значимым ограничением является относительно небольшая мощность выборки, малые размеры отдельных групп пациентов. Стоит отметить, что в большинстве своем, в исследовании участвовали пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, так как легкое течение заболевания, по большей части, не требовало госпитализации. Активное включение в исследование пациентов с легким течением коронавирусной инфекции в будущих работах может усилить значимость полученных результатов настоящего исследования. Также важно, что диагноз коронавирусной инфекции по результатам ПЦР-исследования был подтвержден только у 69,8% пациентов, хотя специфическое поражение легочной ткани было выявлено у 100% пациентов. Расхождение данных, вероятно, является следствием несовершенства использовавшихся тест-систем.

Направления дальнейших исследований

Целесообразными будут расширение объема выборки, оценка влияния современной медикаментозной терапии на минеральный обмен, проведение сравнительного анализа нарушений минерального обмена у пациентов с вирусными инфекциями и пневмониями другой этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день вклад компонентов минерального обмена в патогенез новой коронавирусной инфекции уже не вызывает сомнений. Суммарная распространенность дефицита/недостаточности витамина D в нашем исследовании превысила общепопуляционную и составила 95,3% случаев. Высокая частота гипокальциемии (40,6%), а также выявленные ассоциации уровня кальция крови с тяжестью течения заболевания (сатурацией, по-

ражением легочной ткани по данным МСКТ) подтверждают важность определения кальциемии у пациентов с COVID-19, особенно в первые дни болезни. Более того, низкий уровень альбумин-скорректированного кальция был зафиксирован у пациентов, которым в последующем была назначена патогенетическая терапия, что характеризует гипокальциемию как важный предиктор тяжелого течения и неблагоприятного исхода при COVID-19. Интересной находкой стало положительное влияние патогенетической терапии барицитинибом и его сочетания с тоцилизумабом на нормализацию кальциемии, однако это требует изучения в дальнейших работах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Государственное задание №123021300171-7 «Хронический послеоперационный и нехирургический гипопаратиреоз: предикторы осложнений заболевания, контроль диагностики, лечения и мониторинга пациентов с использованием систем поддержки принятия врачебных решений» (2023–2025 гг.).

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

Участие авторов. Маганева И.С. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования участникам исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста статьи; Бондаренко А.С. — анализ данных и литературы, написание текста статьи; Милютин А.П. — обработка материала, статистический анализ данных; Елфимова А.Р. — обработка материала, статистический анализ данных; Бибики Е.Е. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование текста статьи; Еремкина А.К. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, редактирование текста статьи; Никанкина Л.В. — лабораторная диагностика, анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи; Тарбаева Н.В. — инструментальная диагностика, анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, редактирование текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты публикации, подразумевающей надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Выражается благодарность всем пациентам, участвовавшим в данном исследовании, а также всем сотрудникам ГНЦ РФ ФГБУ «НИИЦ эндокринологии Минздрава России, участвовавшим в лечении и обследовании пациентов, а также коллегам из отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена, которые оказывали неоценимую поддержку на всех этапах данной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155–170. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [cited March 22, 2023]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Hypocalcemia is associated with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2021;15(1):337–342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.01.003>
4. Liu J, Han P, Wu J, et al. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(9):1224–1228. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.029>
5. Yang C, Ma X, Wu J, et al. Low serum calcium and phosphorus and their clinical performance in detecting COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(3):1639–1651. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26515>
6. Trapani V, Rosanoff A, Baniasadi S, et al. The relevance of magnesium homeostasis in COVID-19. *Eur J Nutr.* 2022;61(2):625–636. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02704-y>
7. Giustina A. Hypovitaminosis D and the endocrine phenotype of COVID-19. *Endocrine.* 2021;72(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02671-8>
8. Hashemipour S, Kiani S, Shahsavari P, et al. Hypocalcemia in hospitalized patients with COVID-19: roles of hypovitaminosis D and functional hypoparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2022;40(4):663–669. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-022-01330-w>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

9. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 от 08.04.20. [Vremennyye metodicheskie rekomendacii Ministerstva zdorooxraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 5, 08.04.20. (In Russ.)]. Доступно по: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/949/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%B%D0%B5%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_5.pdf. Ссылка активна на 30.04.2023.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №51. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care (10-th edition). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(51):1-235. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
11. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // Проблемы Эндокринологии. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
12. Zhou Y, Frey TK, Yang JJ. Viral calciomys: Interplays between Ca²⁺ and virus. *Cell Calcium*. 2009;46(1):1-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.05.005>
13. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы Эндокринологии. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 84-92. [Avdeeva VA, Suplotova LA, Pigarova EA, et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84-92. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12736>
14. Di Filippo L, Allora A, Locatelli M, et al. Hypocalcemia in COVID-19 is associated with low vitamin D levels and impaired compensatory PTH response. *Endocrine*. 2021;74(2):219-225. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02882-z>
15. Canaff L, Zhou X, Hendy GN. The proinflammatory cytokine, interleukin-6, up-regulates calcium-sensing receptor gene transcription via Stat1/3 and Sp1/3. *J Biol Chem*. 2008;283(20):13586-13600. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M708087200>
16. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(4):403-410. doi: <https://doi.org/10.1097/00041552-200207000-00006>
17. Fakhrolmobarashi M, Vakhshoori M, Heidarpour M, et al. Hypophosphatemia in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), complications, and considerations: A systematic review. *Biomed Res Int*. 2022;2022:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/1468786>
18. Hashemipour S, Kiani S, Shahsavari P, et al. Contributing factors for calcium changes during hospitalization in COVID-19: A longitudinal study. *Int J Endocrinol Metab*. 2022;20(2). doi: <https://doi.org/10.5812/ijem-122378>
19. Minasi A, Andreadi A, Maiorino A, et al. Hypocalcemia is associated with adverse outcomes in patients hospitalized with COVID-19. *Endocrine*. 2022;79(3):577-586. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03239-w>
20. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)

Рукопись получена: 30.04.2023. Одобрена к публикации: 12.16.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Маганева Ирина Сергеевна** [Irina S. Maganeva, MD]; 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0067-3622>; SPIN-код: 2575-3091; e-mail: maganeva.ira@yandex.ru

Бондаренко Аксения Сергеевна [A Xenia S. Bondarenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>; e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

Милиутин Анастасия Павловна [Anastasiia P. Miliutina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; SPIN-код: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; SPIN-код: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-3825>; SPIN-код: 2794-0008; e-mail: Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru

Тарбаева Наталья Викторовна [Natalia V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; SPIN-код: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru

Еремкина Анна Константиновна [Anna K. Eremkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; SPIN-код: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Маганева И.С., Бондаренко А.С., Милиутин А.П., Елфимова А.Р., Бибик Е.Е., Никанкина Л.В., Тарбаева Н.В., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Динамика показателей минерального обмена у госпитализированных пациентов с COVID-19, влияние этиотропной и патогенетической терапии // Проблемы эндокринологии. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 77-86. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13304>

TO CITE THIS ARTICLE:

Maganeva IS, Bondarenko AS, Miliutina AP, Elfimova AR, Bibik EE, Nikankina LV, Tarbaeva NV, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Dynamics the parameters of mineral metabolism in hospitalized patients with COVID-19, the impact of etiotropic and pathogenetic therapy. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):77-86. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13304>

АДИПОМИОКИНЫ У ДЕТЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ



© Ю.В. Бурмицкая*, О.В. Васюкова, П.Л. Окорочков, З.Т. Зураева, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Адипомиокины синтезируются и секретируются в кровоток клетками как мышечной, так и жировой ткани. Они могут оказывать как отрицательное метаболическое воздействие, выступая в роли провоспалительных адипокинов при ожирении, так и положительное, повышаясь в ответ на физические нагрузки в виде миокинов.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности секреции адипомиокинов у детей с конституционно-экзогенным ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 80 пациентов: 60 подростков 15 [13; 16] лет с конституционно-экзогенным ожирением, SDS индекса массы тела (ИМТ): 3,0 [2,6; 3,3], и 20 детей группы контроля 16 [15; 17] лет без избытка массы тела, SDS ИМТ: -0,3 [-1,25; 0,33]. Для определения уровня адипомиокинов использованы коммерческие наборы для иммуноферментного анализа. Композиционный состав тела оценивался методом биоимпедансного анализа (анализатор In Body 770, Южная Корея) утром, натощак. Статистическая обработка проводилась с применением STATISTICA v.12.0 (StatSoftInc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3), соответствующих 25 и 75 перцентилям. Критический уровень значимости (p) принимали равным <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ирисина статистически значимо выше у подростков с ожирением по сравнению с группой контроля: 0,55 [0,226; 1,35] vs 0,202 [0,128; 0,652] пг/мл (p=0,041) и 11,16 [6,6; 22,76] vs 7,36 [6,48; 9,68] мкг/мл (p=0,043) соответственно. Концентрации ИЛ-6, миостатина и декорина повышаются при увеличении степени ожирения: I степень vs III: 0,226 [0,224; 0,398] vs 0,80 [0,36; 1,81] пг/мл (p=0,0197), 25,85 [21,53; 28,23] vs 31,41 [24,36; 35,06] нг/мл (p=0,03), 4065,3 [3244,9; 5245,5] vs 5322,5 [4199,8; 7702,4] пг/мл (p=0,0376) соответственно. У детей с ожирением уровни ИЛ-6 положительно коррелируют с ИМТ, SDS ИМТ и количеством жировой ткани, а миостатин — с ИМТ и SDS ИМТ. Концентрация ирисина в сыворотке крови значимо выше у девочек с ожирением, чем у мальчиков с ожирением и здоровых девочек. Пациенты с ожирением, по сравнению с худыми сверстниками, характеризуются статистически значимо большим содержанием как жировой, так и тощей массы. При прогрессировании ожирения отмечается статистически значимое повышение отношения жировой к тощей массе (I степень — 0,66 [0,56; 0,7], III — 0,78 [0,68; 0,98]; p=0,0073).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациенты с ожирением и нормальной массой тела имеют различные уровни адипомиокинов. Повышение уровня ИЛ-6 при прогрессировании ожирения напрямую связано с увеличением содержания жировой ткани. Требуется дальнейшее изучение особенностей секреции адипомиокинов, их взаимосвязи с композиционным составом тела и метаболическими осложнениями при ожирении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миокины; адипомиокины; ожирение; дети; подростки; интерлейкин-6; миостатин; декорин; ирисин; биоимпедансометрия.

ADIPOMYOKINES IN CHILDREN WITH OBESITY

© Yulia V. Burmitskaya*, Olga V. Vasyukova, Pavel L. Okorokov, Zamira T. Zuraeva, Olga B. Bezlepina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

BACKGROUND: Adipomyokines are synthesized and secreted into the bloodstream by cells of both muscle and adipose tissue. They can have both a negative metabolic effect, acting as pro-inflammatory adipokines in obesity, and a positive one, increasing in response to physical exertion in the form of myokines.

AIM: To study the features of adipocytokine secretion in children with constitutionally exogenous obesity.

MATERIALS AND METHODS: The study included 80 patients: 60 adolescents aged 15 [13; 16] years with constitutionally exogenous obesity SDS BMI: 3.0 [2.6; 3.3] and 20 control group children aged 16 [15; 17] years without excess weight SDS BMI: -0.3 [-1.25; 0.33]. Commercial enzyme immunoassay kits were used to determine the level of adipomyokines. The compositional composition of the body was evaluated by bioimpedance analysis (InBody 770 analyzer, South Korea) in the morning, on an empty stomach. Statistical processing was carried out using STATISTICA v.12.0 (StatSoft Inc., USA). The results are presented in the form of median (Me) and quartiles (Q1; Q3) corresponding to 25 and 75 percentiles. The critical significance level (p) was assumed to be <0.05.

RESULTS: Levels of IL-6 and irisin are statistically significantly higher in obese adolescents compared to the control group: 0.55 [0.226; 1.35] pg/ml vs 0.202 [0.128; 0.652] pg/ml (p=0.041) and 11.16 [6.6; 22.76] mcg/ml vs 7.36 [6.48; 9.68] mcg/ml (p=0.043), respectively. Concentrations of IL-6, myostatin and decorin increase with an increase in the degree of obesity: grade I vs III: 0.226 [0.224; 0.398] vs 0.80 [0.36; 1.81] pg/ml (p=0.0197), 25.85 [21.53; 28.23] vs 31.41 [24.36; 35.06] ng/ml (p=0.03), 4065.3 [3244.9; 5245.5] vs 5322.5 [4199.8; 7702.4] pg/ml (p=0.0376), respectively. In obese children, IL-6 levels



positively correlate with BMI, SDS BMI and the amount of adipose tissue, and myostatin — with BMI and SDS BMI. The concentration of irisin in the blood serum is significantly higher in obese girls than in obese boys and healthy girls. Obese patients, compared with lean peers, are characterized by a statistically significantly higher content of both fat and lean mass. With the progression of obesity, there is a statistically significant increase in the ratio of fat to lean mass (I degree — 0.66 [0.56; 0.7], III — 0.78 [0.68; 0.98] ($p=0.0073$).

CONCLUSION: Patients with obesity and normal body weight have different levels of adipomyokines. An increase in the level of IL-6 with the progression of obesity is directly related to an increase in the content of adipose tissue. Further study of the features of adipocytokine secretion, their relationship with the features of the body composition and metabolic complications in obesity is required.

KEYWORDS: myokines; adipomyokines; obesity; children; adolescents; interleukin-6; myostatin; decorin; irisin; bioimpedance.

ОБОСНОВАНИЕ

Скелетные мышцы представляют собой не только активную часть опорно-двигательного аппарата, но и рассматриваются как эндокринный орган, который синтезирует и секретирует специфические белки — миокины — во время физических нагрузок, оказывая аутокринные, паракринные и эндокринные эффекты [1]. В настоящее время открыты и активно изучаются сотни таких белков: ирисин, миостатин, декорин, интерлейкины (ИЛ-6, -7, -10, -15 и др.). Они опосредуют положительные эффекты, связанные с физическими упражнениями, участвуя в процессах пролиферации, дифференцировки и регенерации мышечной ткани, энергетическом обмене в скелетной мускулатуре, а также взаимодействуя с другими метаболически активными органами: жировой тканью (ЖТ), печенью, поджелудочной железой, костной тканью [2]. С другой стороны, при малоподвижном образе жизни и избыточной массе тела миокины активно синтезируются в адипоцитах и выступают уже в роли провоспалительных цитокинов — адипомиокинов. Регулярные физические упражнения профилируют развитие и прогрессирование метаболических осложнений, а повышающиеся в ответ на физическую нагрузку миокины могут нивелировать провоспалительные эффекты адипокинов.

Таким образом, перед нами открывается двойственная роль миокинов. С одной стороны, при ожирении и низком уровне физической активности адипомиокины накапливаются в ЖТ и секретируются в системный кровоток, оказывая отрицательное метаболическое влияние. С другой стороны, при сокращении мышечных волокон во время физических нагрузок они активно синтезируются и секретируются в кровяное русло, оказывая положительные эффекты как на уровне мышечной ткани, так и системно, снижая уровень низкоактивного метаболического воспаления.

Особенности секреции адипомиокинов, их взаимосвязь с показателями композиционного состава тела у детей и подростков с ожирением изучены недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности секреции адипомиокинов у детей с конституционально-экзогенным ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное контролируемое исследование.

Критерии соответствия

В исследование включены 60 пациентов (28 мальчиков и 32 девочки) от 12 до 17,9 года с конституционально-экзогенным ожирением, $\text{SDS IMT} \geq +2,0$ (SDS — от англ. standart deviation score — коэффициент стандартного отклонения; IMT — индекс массы тела), с половым развитием по Таннеру 4–5 стадии. Группу контроля составили 20 здоровых подростков от 12 до 17,9 года, без избытка массы тела, SDS IMT от -2 до $+1$, с половым развитием по Таннеру 4–5 стадии.

Критериями исключения из исследования были получение медикаментозной терапии ожирения на момент обследования, наличие других форм ожирения (гипоталамическое, синдромальное и др.), тяжелых сопутствующих заболеваний (ортопедическая патология, заболевание легочной системы, некомпенсированная артериальная гипертензия, психические расстройства), патологии надпочечников, щитовидной железы (в состоянии гипотиреоза, тиреотоксикоза), сахарного диабета 1 и 2 типа.

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Включение пациентов в исследование проведено с января по октябрь 2022 г. Образцы сывороток исследовались одномоментно после сбора всего биологического материала.

Описание медицинского вмешательства

Антропометрические измерения включали: измерение роста, массы тела, расчет IMT . IMT оценивался по нормативам для конкретного возраста и пола и представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). Оценка полового развития проводилась по классификации Таннер. Всем пациентам выполнена оценка композиционного состава тела. Исследование уровней миокинов в сыворотке крови проводилось утром натощак (в покое).

Исходы исследования

Основной исход исследования: определены сывороточные уровни адипомиокинов — ИЛ-6, миостатина, декорина, ирисина в состоянии покоя утром натощак у пациентов с ожирением и без избытка массы тела.

Дополнительные исходы исследования: определены и изучены особенности композиционного состава тела: содержание ЖТ (%), тощей массы (ТМ, кг), скелетно-мышечной массы (СММ, %), соотношение жировой массы (ЖМ) к ТМ (ЖМ/ТМ).

Методы регистрации исходов

Значение SDS IMT от 2,0 до 2,5 определяли как ожирение I степени, SDS IMT от 2,6 до 3,0 — II степени, SDS IMT от 3,1 до 3,9 — III степени, SDS IMT от -2 до +1 — как нормальную массу тела [3].

Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Концентрация миокинов в сыворотке крови определялась наборами для иммуноферментного анализа: ирисин — Biovender, ИЛ-6 — Bender Medsystems, декорин — Aviscera Bioscience, миоастатин — ELISA kit Immundiagnostik AG.

Оценка композиционного состава тела проводилась методом биоимпедансного анализа (анализатор In Body 770, Южная Корея) утром, натощак. Показатель ЖМ/ТМ более 90 перцентилей для данного пола и возраста использован в качестве критерия «саркопенического ожирения» у детей [4].

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №2 от 12.02.2020 г.). Родители всех включенных пациентов подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Excel 2016 (Microsoft, USA), Statistica (версии 12.0, StatSoftInc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3). Для оценки достоверности различий между изучаемыми подгруппами использовался критерий Манна-Уитни и дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Критический уровень значимости различий принимали $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов

В исследование включены 80 пациентов: 60 подростков с конституционально-экзогенным ожирением (28 мальчиков и 32 девочки, 15 [13; 16] лет) и 20 детей группы контроля, 8 мальчиков и 12 девочек, 16 [15; 17] лет с нормальной массой тела.

Конституционально-экзогенное ожирение I степени было у 14 пациентов (23%), 11 девочек и 3 мальчиков, II степени — у 16 подростков (27%), 9 девочек и 7 мальчиков, III степени — у 30 детей (50%), 17 мальчиков и 13 девочек.

Антропометрические показатели и параметры композиционного состава тела представлены в таблице 1. Пациенты с ожирением статистически значимо отличались от группы контроля по массе тела, IMT, SDS IMT и по исследуемым показателям композиционного состава тела. При этом количество ЖМ у детей с ожирением более чем в три раза превышало таковую у здоровых сверстников, а содержание ТМ было на четверть выше у пациентов с ожирением по сравнению с группой контроля. Соответствующие различия отражает соотношение ЖМ/ТМ, которое у детей с ожирением оказалось статистически значимо выше, чем у пациентов группы контроля: 0,73 [0,61; 0,85] и 0,3 [0,23; 0,39] соответственно ($p < 0,0001$).

В то же время при возрастании степени ожирения, помимо увеличения количества ЖМ, отмечается повышение содержания безжировой, ТМ и СММ (табл. 2). Однако ввиду диспропорционального изменения композиционного состава тела при ожирении у пациентов с III степенью ожирения по сравнению с I степенью количество ЖМ более чем в 2,5 раза превышает количество ТМ. Данная особенность отчетливо прослеживается при анализе индекса соотношения ЖМ/ТМ при возрастании степени ожирения. Так, ЖМ/ТМ при III степени составило 0,78 [0,68; 0,98], что статистически значимо выше, чем при I степени 0,66 [0,56; 0,7] ($p = 0,0073$). Наряду с этим,

Таблица 1. Антропометрические параметры и показатели композиционного состава тела исследуемых групп

	Ожирение (n=60)	Группа контроля (n=20)	P
Рост, см	169 [165,2; 176,2]	165,3 [161,9; 173,0]	>0,05
SDS роста	0,64 [0,29; 1,7]	-0,12 [0,29; 1,7]	>0,05
Масса тела, кг	94 [84,5; 106,0]	55,5 [50,3; 61,0]	<0,0001
IMT	33,1 [30,5; 36,6]	19,1 [17,4; 20,9]	<0,0001
SDS IMT	3,0 [2,6; 3,3]	-0,3 [-1,25; 0,33]	<0,0001
Стадия полового развития, Таннер	4–5	4–5	>0,05
% ЖТ	40,8 [36,5; 44,3]	22,2 [17,8; 31,6]	<0,0001
ЖТ, кг	36,8 [30,9; 46,0]	11,3 [8,9; 16,7]	<0,0001
ТМ, кг	49,8 [44,4; 59,5]	39,3 [33,4; 42,1]	<0,0001
Безжировая масса, кг	53,45 [47,9; 63,4]	41,8 [35,5; 44,7]	<0,0001
СММ, кг	29,8 [26,4; 36,1]	22,5 [19,2; 24,3]	<0,0001
ЖМ/ТМ	0,73 [0,61; 0,85]	0,3 [0,23; 0,39]	<0,0001

Данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом Me [Q1; Q3].
SDS — стандартное отклонение от среднего.

Таблица 2. Антропометрические параметры и показатели композиционного состава тела подростков с разной степенью ожирения

	I степень (n=14)	II степень (n=16)	III степень (n=30)	P
Рост, см	169,0 [167,7; 172,1]	167,2 [163,6; 172,9]	172,0 [164,1; 177,0]	I–II>0,05 I–III>0,05 II–III>0,05
Масса тела, кг	84,5 [78,3; 88,0]	84,8 [80,0; 96,5]	105 [94,7; 116,0]	I–II>0,05 I–III<0,0001 II–III<0,0001
ИМТ	29,1 [28,3; 29,6]	30,4 [28,6; 32,6]	35,7 [33,6; 40,1]	I–II>0,05 I–III<0,0001 II–III<0,0001
SDS ИМТ	2,24 [2,1; 2,37]	2,78 [2,6; 2,83]	3,3 [3,07; 3,7]	I–II>0,05 I–III<0,0001 II–III<0,0001
% ЖТ	38,2 [34,5; 39,7]	40,5 [34,2; 44,0]	42,4 [40,1; 47,1]	I–II>0,05 I–III=0,0023 II–III=0,06
ЖТ, кг	30,1 [28,0; 31,3]	32,6 [30,2; 38,8]	45,6 [38,5; 50,3]	I–II>0,05 I–III<0,0001 II–III<0,0001
ТМ, кг	45,1 [43,8; 53,1]	45,3 [42,7; 55,8]	51,5 [47,3; 63,7]	I–II>0,05 I–III=0,025 II–III=0,06
Безжировая масса, кг	48,0 [46,6; 56,6]	46,5 [45,2; 59,3]	57,9 [51,9; 67,7]	I–II>0,05 I–III=0,004 II–III=0,009
СММ, кг	26,5 [25,6; 31,6]	26,6 [25,0; 33,6]	31,9 [28,3; 39,6]	I–II>0,05 I–III=0,006 II–III=0,027
СММ, %	33,3 [32,3; 35,9]	32,2 [30,8; 36,8]	32,2 [29,4; 34,5]	I–II>0,05 I–III>0,05 II–III>0,05
ЖМ/ТМ	0,66 [0,56; 0,7]	0,72 [0,55; 0,83]	0,78 [0,68; 0,98]	I–II>0,05 I–III=0,0073 II–III>0,05

соотношение ЖМ/ТМ более 90 перцентиля выявлено у 94% пациентов с ожирением, что характеризует крайне высокую частоту «саркопенического ожирения».

Интерлейкин-6

Уровень ИЛ-6 у подростков с ожирением составил 0,55 [0,226; 1,35] пг/мл и был статистически значимо выше, чем у детей группы контроля — 0,202 [0,128; 0,652] пг/мл ($p=0,041$) (рис. 1).

Выявлено повышение концентрации ИЛ-6 при увеличении степени ожирения. У детей с I степенью ожирения уровень ИЛ-6 составил 0,226 [0,224; 0,398], со II — 0,516 [0,426; 0,794], с III — 0,80 [0,36; 1,81] пг/мл. Уровень ИЛ-6 при II и III степени ожирения был статистически значимо выше, чем при I степени ($p=0,0425$ и $0,0197$ соответственно) и у детей группы контроля ($p=0,0446$ и $0,0049$ соответственно) (рис. 2).

У пациентов с ожирением выявлена положительная корреляционная связь между уровнем ИЛ-6 и массой тела ($r=0,278$), ИМТ ($r=0,364$), SDS ИМТ ($r=0,315$), а также количеством ЖТ ($r=0,354$). В группе контроля взаимосвязи ИЛ-6 с антропометрическими показателями получено не было.

Таким образом, более высокий уровень ИЛ-6 у пациентов с ожирением по сравнению с группой контроля, а также его увеличение при прогрессировании ожирения связано с повышением количества ЖТ.

Миостатин

Уровни миостатина статистически значимо не различались у детей с ожирением и группой контроля — 28,95 [22,94; 33,56] и 29,43 [27,08; 31,19] нг/мл соответственно.

Однако выявлены изменения уровня миостатина в зависимости от степени ожирения. При I степени его концентрация в сыворотке крови составила 25,85 [21,53; 28,23], при II — 30,58 [23,94; 31,65] и максимальная концентрация отмечена при III степени — 31,41 [24,36; 35,06] нг/мл. Статистически значимые различия выявлены между I и III степенью ожирения ($p=0,03$). У пациентов с ожирением установлена положительная корреляционная связь между уровнем миостатина и ИМТ ($r=0,39$), SDS ИМТ ($r=0,26$), что объясняет полученные результаты дисперсионного анализа. У пациентов группы контроля подобной взаимосвязи не выявлено.

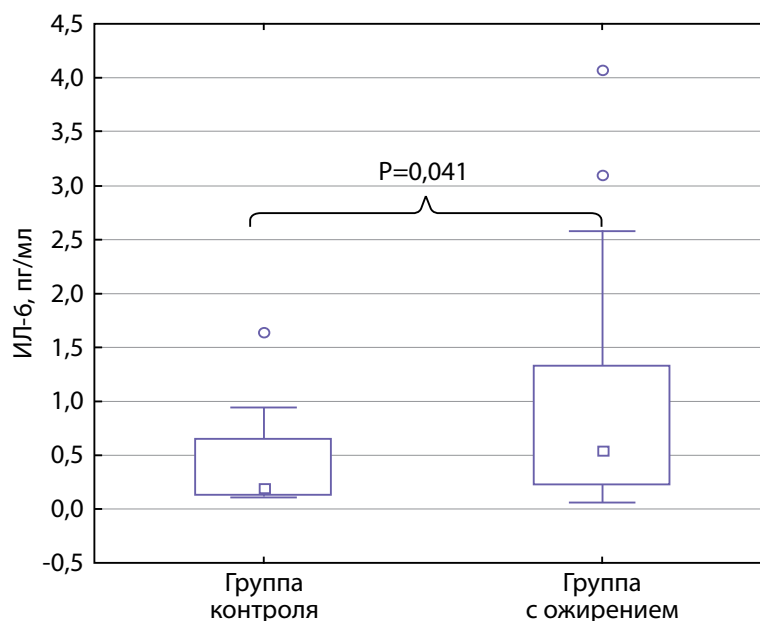


Рисунок 1. Уровень ИЛ-6 у подростков с ожирением и группы контроля.

Данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом Ме [Q1; Q3]. Использовался критерий Манна–Уитни.

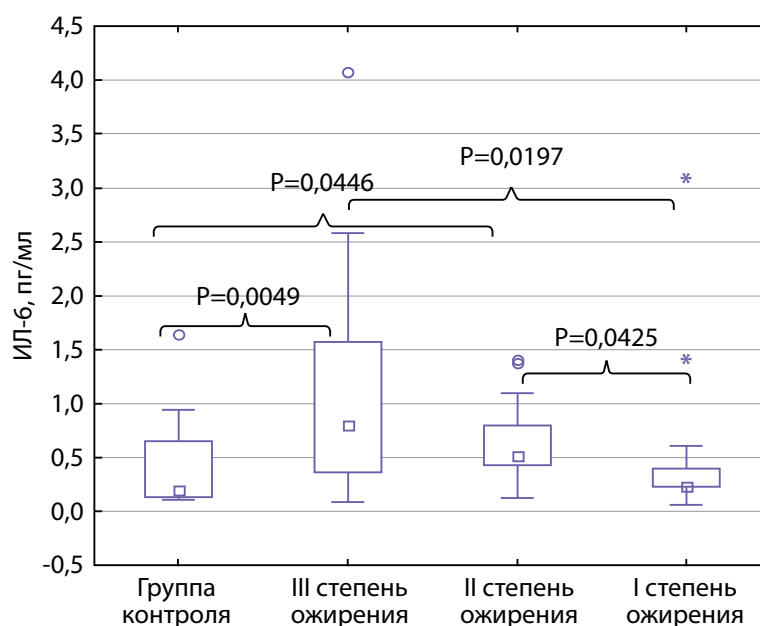


Рисунок 2. Уровень ИЛ-6 у подростков с разной степенью ожирения и группы контроля.

Данные представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом Ме [Q1; Q3]. Использовался дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса.

Учитывая, что миостатин является ингибитором роста мышечной ткани, можно предположить, что его уровень повышается при увеличении степени ожирения ввиду уменьшения количества ТМ относительно ЖМ, что косвенно проявляется высокой частотой «саркопенического ожирения» в исследуемой группе пациентов.

Декорин

У подростков с ожирением уровень декорина составил 4743 [3996; 7609] пг/мл и был ниже, чем у здоровых детей, — 6127 [4706; 8182] пг/мл, однако статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,122$).

Вместе с тем отмечено повышение уровня декорина с увеличением степени ожирения. При I степени его кон-

центрация составила 4065,3 [3244,9; 5245,5] пг/мл, при II — 4608,8 [3890; 7881,8] пг/мл, при III степени — 5322,5 [4199,8; 7702,4] пг/мл. Статистически значимые различия выявлены между I и III степенью ожирения ($p=0,0376$), а также между группой контроля и пациентами с ожирением I степени ($p=0,0248$). Несмотря на это, корреляционных связей с анализируемыми антропометрическими показателями и параметрами композиционного состава тела не выявлено. Вероятно, что у детей с ожирением в связи с непропорциональным увеличением жировой массы относительно тощей уровень декорина ниже, чем у подростков группы контроля. А увеличение декорина при прогрессировании ожирения может быть связано с повышением абсолютных значений тощей массы.

Ирисин

Концентрация ирисина была статистически значимо выше у подростков с ожирением — 11,16 [6,6; 22,76] мкг/мл по сравнению с контрольной группой — 7,36 [6,48; 9,68] мкг/мл ($p=0,043$).

Максимальный уровень ирисина отмечен при I степени ожирения — 22,52 [6,68; 35,56] мкг/мл, средний при III степени — 11,16 [6,24; 19,34] мкг/мл, минимальный при II — 9,36 [7,44; 22,27] мкг/мл. Статистических различий между степенями ожирения, а также по сравнению с группой контроля выявлено не было. Однако у девочек с ожирением отмечался статистически значимо более высокий уровень ирисина — 14,52 [6,68; 33,32] мкг/мл, чем у мальчиков — 7,76 [5,72; 14,74] мкг/мл ($p=0,029236$) и у девочек группы контроля — 7,44 [6,68; 9,68] ($p=0,043$).

Ввиду того, что при I степени ожирения количество ТМ/ЖМ больше, чем при II и III степени, уровень ирисина максимален при I степени. Поскольку количество ТМ и СММ значимо больше у детей с ожирением, чем у подростков с нормальной массой тела, то уровень ирисина соответственно выше.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании у подростков с ожирением уровень **ИЛ-6** был в два раза выше, чем у группы контроля. Получено статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 при увеличении степени ожирения. Установлена положительная корреляционная связь между ИЛ-6 и массой тела, ИМТ, SDS ИМТ, а также количеством ЖТ.

Согласно полученным результатам, прогрессирование ожирения сопровождается выраженными изменениями композиционного состава тела, а именно диспропорциональным увеличением содержания жировой и тощей массы, что характеризуется повышением индекса ЖМ/ТМ и свидетельствует о развитии «саркопенического ожирения». Известно, что данное состояние ассоциировано с высоким риском метаболических осложнений и преждевременной смертности [5]. Результаты проведенного исследования согласуются с ранее полученными данными об особенностях композиционного состава тела у детей с морбидным ожирением [6], демонстрирующих высокую распространенность «саркопенического ожирения» (88,68%) у детей с конституционально-экзогенным ожирением [7]. Наряду с этим, диспропорциональное увеличение количества ЖМ относительно ТМ и снижение содержания ТМ относительно ЖМ при прогрессировании ожирения, предположительно, может быть связано с изменением миокинового профиля.

Более высокий уровень ИЛ-6 у пациентов с ожирением, по сравнению с пациентами без избытка массы тела, отмечен в многочисленных исследованиях как у взрослых, так и у детей [8–11], что согласуется с результатами нашей работы.

В работе D.M.E. El-Mikkawy и соавт. у взрослых пациентов ($36,40 \pm 7,26$ года, $n=60$) с ожирением и избыточной массой тела уровень ИЛ-6 был статистически значимо выше, чем у лиц с нормальным весом ($p=0,0001$) и положительно коррелируется с ИМТ [12]. Схожие результаты получены и в других исследованиях на взрослых пациентах [13–15].

Таким образом, полученные результаты согласуются с общей тенденцией более высокого уровня ИЛ-6 у пациентов с ожирением, который в состоянии покоя преимущественно секретируется ЖТ, выступая в роли провоспалительного цитокина и маркера низкоактивного системного воспаления.

В нашем исследовании выявлены статистически значимое повышение уровня **миостатина** при возрастании степени ожирения, а также положительные корреляционные связи между миостатином и ИМТ, SDS ИМТ. Однако у пациентов группы контроля уровень миостатина был сопоставим с общей группой подростков с ожирением.

В литературе отмечаются противоречивые данные относительно уровня миостатина при ожирении и его взаимосвязи с антропометрическими и биохимическими параметрами, а исследования у детей немногочисленны.

В статье D.S. Hittel и соавт. [16] при ожирении отмечается повышение уровня миостатина как в сыворотке крови, так и мРНК миостатина в мышечной ткани, кроме того, его концентрация снижается после значимой потери массы тела (после бариатрической операции) [17, 18].

В работе S. Kern-Matschilles и соавт. у пациентов с ожирением отмечены положительные корреляционные связи между уровнем миостатина и ИМТ ($r=0,235$), процентным содержанием ЖТ ($r=0,166$), окружностью талии ($r=0,206$).

В работе M. Amor и соавт. [19] концентрация миостатина в крови была выше у пациентов с ожирением по сравнению с лицами без избытка массы тела, в то время как экспрессия миостатина в ЖТ между ними не отличалась. В работе F. Wang и соавт. [20] уровень миостатина был выше у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и избыточной массой тела по сравнению со здоровыми пациентами ($p<0,001$). В обоих исследованиях была также выявлена положительная корреляционная связь с индексом инсулинорезистентности — HOMA.

В исследовании A. Efthymiadou и соавт. [21] у детей с СД 1 типа без избытка массы тела уровень миостатина был статистически значимо выше по сравнению со здоровыми детьми ($p<0,0001$). При этом уровень миостатина не коррелировал с ИМТ и уровнем гликированного гемоглобина.

В работе M. Baumgartner и соавт. [22], в которой исследовали уровень миостатина у детей (9–19 лет, $13,6 \pm 2,7$ года) с ожирением (ИМТ выше 97-го перцентиля; $n=108$) без контрольной группы, также не было выявлено корреляции с антропометрическими параметрами, но была установлена положительная взаимосвязь с уровнем инсулина и индексом HOMA ($r=0,26$, $r=0,24$ соответственно).

Таким образом, в большинстве статей отмечен более высокий уровень миостатина у взрослых пациентов с ожирением, его взаимосвязь с ИМТ и показателями инсулинорезистентности. Напротив, у детей зависимость уровня миостатина от массы тела неоднозначна, но прослеживается его взаимосвязь с показателями углеводного обмена. Требуется дальнейшее изучение особенностей секреции миостатина у детей.

В нашем исследовании выявлена тенденция к более низкому уровню **декорина** у пациентов с ожирением по сравнению с детьми группы контроля. Несмотря на это, обнаружено статистически значимое повышение концентрации декорина с возрастанием степени

ожирения. Корреляционных связей с исследуемыми антропометрическими показателями не выявлено.

Исследования уровня декорина немногочисленны, большинство работ посвящено изучению декорина при физических нагрузках у взрослых. Статьи, включающие пациентов детского возраста, в литературе не найдены.

В одном из крупных исследований ($n=286$) K. Bolton и соавт. [24] исследовали экспрессию декорина в ЖТ, а также уровень декорина в крови у пациентов с СД 2 типа (ИМТ $35,9 \pm 3,0$) и нормогликемией (ИМТ $25,3 \pm 0,7$). Экспрессия мРНК декорина была выше в висцеральной, чем подкожно-жировой клетчатке в обеих группах, но преобладала у пациентов с ожирением и СД 2 типа. Уровень декорина в крови был выше на 12% у лиц с СД 2 типа в сравнении с пациентами с нормогликемией и нормальной массой тела ($p=0,049$).

Необходимы дальнейшие исследования особенностей секреции декорина у детей.

В проведенном исследовании выявлен статистически значимо более высокий уровень **ирисина** у детей с ожирением по сравнению с группой контроля. Несмотря на это, корреляционных связей с антропометрическими показателями и параметрами композиционного состава тела выявлено не было. Уровень ирисина у девочек с ожирением был статистически значимо выше, чем у мальчиков с ожирением и девочек с нормальной массой тела, при этом у подростков группы контроля концентрация ирисина была сопоставимой.

Подобные результаты были получены в работе B. Palacios-González и соавт. ($n=85$), в которой уровень ирисина был выше у детей с ожирением, чем у детей с нормальной и избыточной массой тела ($p \leq 0,001$) [25]. Однако в данном исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией ирисина и ИМТ ($r=0,42$), но гендерных различий не отмечалось.

Полученные нами результаты также согласуются с исследованием G. Çatlı и соавт., в котором отмечен более высокий уровень ирисина у детей с ожирением ($n=36$), чем у детей с нормальной массой тела ($n=30$) ($p=0,024$) [26]. При этом корреляционных связей с антропометрическими параметрами выявлено не было. В работе S. Blüher и соавт. у детей с ожирением (7–18 лет, $n=65$) также не отмечено взаимосвязи ирисина с массой тела, ИМТ, SDS ИМТ [27].

В статье Han Byul Jang и соавт. [28] уровень ирисина у подростков (12–15 лет) с ожирением ($n=248$) был статистически значимо выше ($p < 0,0001$), чем у детей с нормальной массой тела ($n=370$), но были выявлены положительные корреляционные связи с ИМТ, SDS ИМТ, окружностью талии, количеством ЖТ. Однако гендерных различий у детей с ожирением установлено не было, а у девочек с нормальной массой тела уровень ирисина был значимо выше ($p=0,006$), чем у мальчиков.

В работе D. Löffler и соавт. ($n=105$) у девочек без избытка массы тела уровень ирисина был выше, чем у мальчиков ($p=0,03$), а у детей с ожирением гендерных различий не было выявлено [29]. Корреляционных связей с антропометрическими показателями, композиционным составом тела у детей выявлено не было. Напротив, у взрослых женщин с ожирением концентрация ирисина была статистически значимо выше, чем у женщин с нормальной массой тела ($p=0,03$), а у мужчин как с ожирением,

так и с нормальной массой тела концентрация ирисина была выше, чем у женщин ($p=0,03$, $p=0,04$ соответственно). При этом у взрослых выявлена взаимосвязь с ИМТ, окружностью талии и активной клеточной массой.

Большинство работ свидетельствует о более высоком уровне ирисина у пациентов с ожирением, чем с нормальной и экстремально низкой массой тела как у детей, так и взрослых [30–32], что согласуется с полученными нами результатами. Однако остаются противоречивыми взаимосвязь ирисина с массой тела, ИМТ (SDS ИМТ), а также ассоциация ирисина с жировой или мышечной массой. Помимо этого, особенности композиционного состава тела у детей и взрослых по-разному влияют на уровень ирисина. Таким образом, требуется дальнейшее изучение особенностей секреции ирисина у детей.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Коллектив авторов допускает, что небольшой объем выборки группы контроля, а также наличие у большинства пациентов выраженного ожирения могли оказать определенное влияние на полученные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Секреция адипомиокинов у детей с ожирением и нормальной массой тела существенно различается. Увеличение степени ожирения сопровождается изменением концентрации адипомиокинов. Повышение уровня ИЛ-6 при прогрессировании ожирения напрямую связано с увеличением содержания ЖТ. Снижение уровня миостатина при увеличении степени ожирения, предположительно, обусловлено уменьшением количества ТМ относительно ЖМ. Необходимы дальнейшее изучение особенностей адипомиокинового профиля у детей и оценка их взаимосвязи с особенностями композиционного состава тела и метаболическими нарушениями, ассоциированными с ожирением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация подготовлена в рамках госзадания «Новые подходы к персонализированному лечению ожирения у детей на основе исследований энергетического обмена, функционального резерва бета-клеток, секреции адипокинов, миокинов и специфических шаперонов», регистрационный номер АААА-А20-120011790172-9.

Конфликт интересов. Коллектив авторов подтверждает отсутствие конфликта интересов по данному исследованию в ходе его проведения и на момент подачи рукописи данной статьи в редакцию, о котором следовало сообщить.

Участие авторов. Бурмицкая Ю.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Васюкова О.В., Окорочков П.Л. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Зураева З.Т. — получение результатов; Безлепкина О.Б. — внесение ценных замечаний. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24(2-3):113-119. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1026070911202>
- Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: The emerging roles of myokines. *Endocr Rev.* 2020;41(4):594-609. doi: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa016>
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // *Проблемы эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 67-83. [Peterkova VA, Bezlepikina OB, Bolotova NV, et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology.* 2021;67(5):67-83. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>
- Gätjens I, Schmidt SCE, Plachta-Danielzik S, et al. Body composition characteristics of a load-capacity model: Age-dependent and sex-specific percentiles in 5- to 17-year-old children. *Obes Facts.* 2021;14(6):593-603. doi: <https://doi.org/10.1159/000518638>
- Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med.* 2016;31(6):1054-1060. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.193>
- Окороков П.Л., Васюкова О.В. Особенности композиционного состава тела и основного обмена у подростков с морбидным ожирением // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* — 2021. — Т. 100. — №4. — С. 216-221. [Okorokov PL, Vasyukova OV. Features of body composition and basal metabolic rate in adolescents with morbid obesity. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2021;100(4):216-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-5-43-49>
- Окороков П.Л., Васюкова О.В., Безлепкина О.Б. Распространенность «саркопенического ожирения» у детей с конституционально-экзогенным ожирением // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* — 2022. — Т. 101. — №5. — С. 43-49. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Bezlepikina OB. Sarcopenic obesity prevalence in children with constitutional-exogenous obesity. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2022;101(5):43-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-5-43-49>
- Luciardi MC, Carrizo TR, Díaz EI, et al. Estado proinflamatorio en niños obesos [Proinflammatory state in obese children]. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(3):346-351. doi: <https://doi.org/10.4067/S0370-41062018005000501>
- Hosick P, McMurray R, Hackney AC, et al. Resting IL-6 and TNF-α level in children of different weight and fitness status. *Pediatr Exerc Sci.* 2013;25(2):238-247. doi: <https://doi.org/10.1123/pes.25.2.238>
- Pirlean C, Neguț C, Stefan-van Staden RI, et al. The salivary levels of leptin and interleukin-6 as potential inflammatory markers in children obesity. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210288. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210288>
- Tam CS, Garnett SP, Cowell CT, et al. IL-6, IL-8 and IL-10 levels in healthy weight and overweight children. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(2):128-134. doi: <https://doi.org/10.1159/000277632>
- El-Mikkawy DME, EL-Sadek MA, EL-Badawy MA, Samaha D. Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight and obesity. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2020;47(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s43166-020-00003-8>
- Khaothiar L, Ling P-R, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of Interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *J Parenter Enter Nutr.* 2004;28(6):410-415. doi: <https://doi.org/10.1177/0148607104028006410>
- Baikpour M, Baikpour M, Hosseini M, Sarveazad A. Variations in levels of interleukins and adiponectin in normal and obese adults; a case-control study. *J Med Physiol.* 2017; 2(2):56-62. [cited 20.07.2023]. Available from: <http://jphysiology.com/index.php/jmp/article/view/29>
- Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, et al. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res.* 2000;8(9):673-675. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2000.86>
- Hittel DS, Berggren JR, Shearer J, et al. Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women. *Diabetes.* 2009;58(1):30-38. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-0943>
- Milan G, Dalla Nora E, Pilon C, et al. Changes in muscle myostatin expression in obese subjects after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2724-2727. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032047>
- Park JJ, Berggren JR, Hulver MW, et al. GRB14, GPD1, and GDF8 as potential network collaborators in weight loss-induced improvements in insulin action in human skeletal muscle. *Physiol Genomics.* 2006;27(2):114-121. doi: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00045.2006>
- Amor M, Itariu BK, Moreno-Viedma V, et al. Serum myostatin is upregulated in obesity and correlates with insulin resistance in humans. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(8):550-556. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0641-5546>
- Wang F, Liao Y, Li X, Ren C, Cheng C, Ren Y. Increased circulating myostatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2012;32(4):534-539. doi: <https://doi.org/10.1007/s11596-012-0092-9>
- Efthymiadou A, Vasilakis IA, Giannakopoulos A, Chrysos D. Myostatin serum levels in children with type 1 diabetes mellitus. *Hormones (Athens).* 2021;20(4):777-782. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00317-y>
- Baumgartner M, Lischka J, Schanzer A, et al. Plasma myostatin increases with age in male youth and negatively correlates with vitamin D in severe pediatric obesity. *Nutrients.* 2022;14(10):2133. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14102133>
- Ambroszkiewicz J, Chelchowska M, Mazur J, et al. Relationships between body weight status and serum levels of adipokine, myokine and bone metabolism parameters in healthy normal weight and thin children. *J Clin Med.* 2022;11(14):4013. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11144013>
- Bolton K, Segal D, McMillan J, et al. Decorin is a secreted protein associated with obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(7):1113-1121. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.41>
- Palacios-González B, Vadillo-Ortega F, Polo-Oteyza E, et al. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: a direct relation with leptin. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(4):729-732. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21029>
- Çatlı G, Küme T, Tuhan HÜ, et al. Relation of serum irisin level with metabolic and antropometric parameters in obese children. *J Diabetes Complications.* 2016;30(8):1560-1565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.07.019>
- Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, et al. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(7):1701-1708. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20739>
- Jang HB, Kim H-J, Kang JH, et al. Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents. *Metabolism.* 2017;73(8):100-108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.05.007>
- Löffler D, Müller U, Scheuermann K, et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1289-1299. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014.2932>
- Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity – Correlation with body mass index. *Peptides.* 2013;39(8):125-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.11.014>
- Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012;61(12):1725-1738. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002>
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E769-778. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2749>

Рукопись получена: 06.02.2022. Одобрена к публикации: 07.03.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>;

SPIN-код: 6432-3934; e-mail: o.vasyukova@mail.ru

Окороков Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>;

SPIN-код: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Зураева Замира Тотразовна [Zamira T. Zuraeva, MD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>;

SPIN-код: 6002-0455; e-mail: zuraeva_zamira@mail.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 3884-0945;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бурмицкая Ю.В., Васюкова О.В., Окороков П.Л., Зураева З.Т., Безлепкина О.Б. Адипомиокины у детей с конституционально-экзогенным ожирением // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 87-95. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13250>

TO CITE THIS ARTICLE:

Burmitskaya YV, Vasyukova OV, Okorokov PL, Zuraeva ZT, Bezlepkina OB. Adipomyokines in children with obesity. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):87-95. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13250>

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА СРЕДСТВАМИ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ



© О.А. Малиевский^{1*}, С.А. Юлчури²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Государственная клиническая больница № 5 г. Уфы, Уфа, Россия

Непрерывный мониторинг глюкозы является эффективным методом мониторинга гликемии, позволяющим достичь оптимального гликемического контроля и снизить риск осложнений сахарного диабета 1 типа у детей. После утверждения нового «Стандарта медицинской помощи детям при сахарном диабете 1 типа (диагностика и лечение)» (зарегистрирован в Минюсте России 18.02.2021 №62543) во многих регионах страны были инициированы сотни судебных исков к региональным органам государственной власти в области здравоохранения и медицинским организациям с требованием бесплатного предоставления систем непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови и/или датчиков к ним. В данной статье приведен анализ действующего законодательства в части обоснованности требований бесплатного обеспечения детей-инвалидов с сахарным диабетом 1 типа средствами непрерывного мониторинга глюкозы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; дети; непрерывный мониторинг глюкозы.

LEGAL ISSUES OF THE USE OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

© Oleg A. Malievskiy^{1*}, Salavat A. Yulchurin²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Ufa State Clinical Hospital No. 5, Ufa, Russia

Continuous glucose monitoring is an effective method of monitoring glycaemia, allowing to achieve optimal glycemic control and reduce the risk of complications of type 1 diabetes mellitus in children. After the approval of the new «Standard of medical care for children with type 1 diabetes (diagnosis and treatment)» (registered with the Ministry of Justice of Russia on 02/18/2021 No. 62543), hundreds of lawsuits were initiated in many regions of the country against regional public authorities in the field of healthcare and medical organizations demanding free supply of systems for continuous monitoring of blood glucose levels and/or sensors to them. This article analyzes the current legislation regarding the validity of the claims for free supply of disabled children with type 1 diabetes with continuous glucose monitoring.

KEYWORDS: type 1 diabetes; children; continuous glucose monitoring.

С целью достижения оптимального гликемического контроля и снижения риска осложнений сахарного диабета 1 типа (СД1) необходим регулярный контроль глюкозы с использованием глюкометров или систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) [1]. Применение профессионального НМГ при оказании медицинской помощи детям с СД1 в амбулаторных условиях статистически значительно улучшает показатели гликемического контроля, определяемые по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), и среднего уровня гликемии. Снижение концентрации HbA_{1c} сопровождается статистически значимым увеличением числа пациентов с оптимальным гликемическим контролем [2, 3]. При переводе пациентов на помповую инсулинотерапию при регулярном использовании НМГ также отмечается лучший ответ [4].

Неизбежная сторона усилий по достижению целевых показателей самоконтроля, особенно HbA_{1c} менее 7% — рост гипогликемических состояний. По данным Московского сегмента Федерального регистра сахарно-

го диабета, отмечается тенденция к увеличению частоты тяжелых гипогликемий. Так, среди детей распространенность тяжелых гипогликемий за период с 2017 по 2020 гг. увеличилась в 12,3 раза (с 0,04 до 0,49%), а среди подростков — в 4,2 раза (с 0,2 до 0,8%). Рост числа пациентов с тяжелыми гипогликемиями ни в коей мере не исключает необходимости достижения целей гликемического контроля, но требует применения современных средств мониторинга гликемии [5].

В настоящее время количество пациентов, использующих НМГ, продолжает быстро увеличиваться, и эффективное внедрение этого метода в клиническую практику станет центральным элементом мониторинга за детьми и подростками с СД1 [6].

Применение НМГ предусмотрено клиническими рекомендациями «Сахарный диабет 1 типа у детей», в которых указано, что НМГ следует рассмотреть у пациентов при уровне HbA_{1c} выше индивидуального целевого показателя; тяжелых гипогликемиях (≥ 1 раза за последний год); высокой вариабельности гликемии независимо

от уровня HbA_{1c} ; частых эпизодах легкой гипогликемии; выраженном снижении качества жизни; при времени в целевом диапазоне менее 70% по данным НМГ [1].

Министерством здравоохранения Российской Федерации также был издан приказ №22н от 22.01.2021 г., которым утвержден новый стандарт медицинской помощи детям при СД1 (диагностика и лечение) (зарегистрирован в Минюсте России 18.02.2021 №62543) (далее — Приказ МЗ РФ №22н) [7]. Данным Приказом в раздел 2.2 «Лабораторные методы исследования» раздела 2 «Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением» включено исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторинга (A09.05.023.001).

После введения в действие с 01 марта 2021 г. вышеуказанного приказа во многих регионах страны были инициированы сотни судебных исков к региональным органам государственной власти в области здравоохранения и медицинским организациям с требованием бесплатного предоставления систем НМГ в крови и/или датчиков к ним.

Суды различных уровней удовлетворяют эти требования, определяя, что системы НМГ относятся к числу изделий медицинского назначения, которые должны быть предоставлены по жизненно необходимым показаниям ребенку-инвалиду с СД1 бесплатно за счет соответствующих региональных бюджетных средств или средств медицинского учреждения.

В связи с вышеизложенным мы сочли необходимым провести анализ действующего законодательства по поводу бесплатного обеспечения детей-инвалидов с СД1 средствами НМГ.

Доступность и качество медицинской помощи обеспечиваются в том числе применением порядков оказания медицинской помощи, клинических рекомендаций и стандартов медицинской помощи и предоставлением медицинской организацией гарантированного объема медицинской помощи в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ст. 10 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») [8].

В ст. 80 (ч. 2) Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» говорится, что «...при оказании в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи осуществляется обеспечение граждан медицинскими изделиями, включенными в утвержденный Правительством Российской Федерации Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека [8]. Порядок формирования данного перечня устанавливается Правительством Российской Федерации». Медицинские изделия, включенные в Перечень, не подлежат оплате за счет личных средств граждан при наличии клинических рекомендаций с учетом стандартов медицинской помощи. Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержден Распоряжением Правительства РФ от 31.12.2018 №3053-р (ред. от 14.01.2022) [9]. Средства НМГ в данном перечне отсутствуют.

Также не подлежит оплате за счет личных средств граждан применение по медицинским показаниям медицинских изделий, не входящих в перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека, но назначаемых по жизненным показаниям решением врачебной комиссии (ч. 3 ст. 80 №323-ФЗ) [8]. В связи с этим необходимо отметить, что в имеющейся в открытом доступе Инструкции производителя по применению «Датчика FreeStyle Libre системы Flash-мониторинга глюкозы FreeStyle Libre» указаны ситуации, в которых нельзя полагаться на показания данной системы: во время быстрых изменений уровня глюкозы, когда показания датчика FreeStyle Libre, основанные на содержании глюкозы в интерстициальной жидкости, могут не точно отражать текущий уровень глюкозы в крови; когда уровень глюкозы быстро снижается, показания датчика FreeStyle Libre могут оказаться выше, чем текущий уровень глюкозы в крови. И наоборот, когда уровень глюкозы быстро повышается, показания датчика FreeStyle Libre могут оказаться ниже, чем текущий уровень глюкозы в крови; когда показания датчика FreeStyle Libre указывают на гипогликемию или угрозу ее развития.

Значительное обезвоживание и существенная потеря воды, которые, как правило, развиваются при декомпенсации сахарного диабета, также могут привести к неблагоприятным результатам.

Таким образом, при неотложных, угрожающих жизни состояниях, таких как гипергликемия и гипогликемия, при проведении инсулинотерапии необходимо ориентироваться только на показания глюкометра, а не системы мониторинга. Следовательно, сам производитель ориентирует потребителя, что их датчики не назначаются по жизненным показаниям.

Еще одним законом, определяющим права на бесплатное обеспечение медицинскими изделиями, является Федеральный закон №178-ФЗ «О государственной социальной помощи» от 17.07.1999 г. [10]. Статьей 6.1 (п. 9) данного закона установлено, что дети-инвалиды имеют право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, который включает обеспечение необходимыми медицинскими изделиями по рецептам за счет средств федерального бюджета. Для бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий статьей 6.2 (ч. 2) Закона №178-ФЗ определено, что Правительство Российской Федерации утверждает перечень медицинских изделий, перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов, обеспечение которыми осуществляется в соответствии с пунктом 1 части 1 настоящей статьи, и порядки формирования таких перечней. Распоряжением Правительства РФ от 31.12.2018 г. №3053-р (ред. от 14.01.2022 г.) утвержден Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг (далее Перечень) [9]. В данном перечне средства НМГ отсутствуют.

В большинстве судебных исков пациенты апеллируют к Постановлению Правительства РФ от 30.07.1994 №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными

средствами и изделиями медицинского назначения» [11]. В «Перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно», утвержденный данным Постановлением, включены дети-инвалиды. Им бесплатно предоставляются все лекарственные средства, средства медицинской реабилитации, калоприемники, мочеприемники и перевязочные материалы. В перечень категорий заболеваний включен диабет, при наличии которого предоставляются все лекарственные средства, этиловый спирт (100 г в месяц), инсулиновые шприцы, шприцы типа «Новопен», «Пливапен» 1 и 2, иглы к ним, средства диагностики. Средства для НМГ в Перечне отсутствуют. Однако пациенты требуют бесплатного обеспечения средствами НМГ, мотивируя тем, что они являются средствами диагностики.

Однако в разделе 1 «Медицинские услуги для диагностики заболевания, состояния» «Стандарта медицинской помощи детям при сахарном диабете 1 типа (диагностика и лечение)», утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 января 2021 г. N22н, средства НМГ отсутствуют [7]. Таким образом, они не могут быть отнесены к средствам диагностики.

Более того, в Инструкции по применению медицинского изделия «Датчик FreeStyle Libre системы Flash-мониторинга глюкозы FreeStyle Libre» указано, что ухаживающее лицо должно либо самостоятельно проводить у ребенка измерения с помощью системы FreeStyle Libre и интерпретировать полученные результаты, либо оказывать ребенку помощь в проведении измерений и интерпретации результатов. В клинических рекомендациях «Сахарный диабет 1 типа у детей» НМГ нецелесообразен при отсутствии возможности и способности пациента и/или законного представителя активно использовать НМГ [1]. Таким образом, НМГ не является медицинской услугой, так как в соответствии с инструкцией он проводится не медицинским работником или иным работником, имеющими право на осуществление медицинской деятельности, а ухаживающим лицом или самим пациентом. Врач детский эндокринолог лишь обсуждает результаты мониторинга с пациентом/ухаживающим лицом и дает рекомендации по ведению пациента. Это осуществляется в рамках медицинских услуг B01.058.003 — прием (осмотр, консультация) врача детского эндокринолога первичный и B01.058.004 — прием (осмотр, консультация) врача детского эндокринолога повторный. Таким образом, НМГ не является медицинской услугой как таковой. Более того, услуга A09.05.023.001 именуется как исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторирования, тогда как, согласно Инструкции по применению медицинского изделия «Датчик FreeStyle Libre системы Flash-мониторинга глюкозы FreeStyle Libre», данный датчик предназначен для измерения уровня глюкозы в интерстициальной жидкости, а не в крови.

Таким образом, на наш взгляд, правовые основания для производства госзакупок отсутствуют. Вместе с тем вступившие в законную силу решения судов накладывают на региональные органы государственной власти в области здравоохранения, а также медицинские учреждения первого звена исполнение обязанностей,

которые в соответствии с федеральным законодательством относятся к ведению Российской Федерации.

В связи с этим считаем необходимым обратить внимание на то, что финансирование оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг предусматривается в виде субвенций из федерального бюджета (ч. 2 статьи 4.1. Закона №178-ФЗ) [10]. Средства на осуществление полномочий носят целевой характер и не могут быть использованы на другие цели, а в случае использования средств не по целевому назначению федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по контролю и надзору в финансово-бюджетной сфере, вправе взыскать указанные средства в порядке, установленном законодательством Российской Федерации (чч. 4–6 ст. 4.1).

Финансовое обеспечение расходных обязательств Российской Федерации по предоставлению гражданам государственной социальной помощи осуществляется в виде набора социальных услуг (далее — социальные услуги), включающего, в частности, обеспечение пациентов в соответствии со стандартами медицинской помощи необходимыми лекарственными препаратами для медицинского применения, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов. Порядок этого обеспечения определяется Постановлением Правительства РФ от 29.12.2004 №864 «О порядке финансового обеспечения расходов по предоставлению гражданам государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг» [12].

Пунктом 4 вышеупомянутого Постановления определено, что финансовое обеспечение расходов, связанных с предоставлением социальных услуг, осуществляется за счет средств, предусмотренных федеральным законом о федеральном бюджете на соответствующий финансовый год и плановый период для Министерства здравоохранения Российской Федерации — на реализацию мер социальной поддержки отдельных категорий граждан по обеспечению в соответствии со стандартами медицинской помощи необходимыми лекарственными препаратами для медицинского применения по рецептам на лекарственные препараты, медицинскими изделиями по рецептам на медицинские изделия, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов (далее — обеспечение граждан лекарственными препаратами).

Следует дополнительно отметить, что в соответствии с Федеральным законом №178-ФЗ «О государственной социальной помощи» оказание государственной социальной помощи предполагает не только предоставление набора социальных услуг, но и денежные выплаты в виде социального пособия, которые регулируются Федеральным законом от 24.11.1995 г. №181-ФЗ (ред. от 28.06.2021 г.) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации», в котором в статье 2 указано, что социальная защита инвалидов — это система гарантированных государством экономических, правовых мер и мер социальной поддержки, обеспечивающих инвалидам условия для преодоления, замещения (компенсации) ограничений жизнедеятельности и направленных на создание им равных с другими гражданами возможностей участия в жизни общества [13]. Именно этим целям и соответствует использование НМГ у детей с СД1.

В своих судебных исках и обращениях в прокуратуру все без исключения пациенты умалчивают факт получения данного пособия, заявляют, что приобретают средства НМГ за счет собственных средств, и на этом основании требуют компенсации за затраченные средства. Однако сумма выдаваемого инвалидам пособия существенно превышает расходы на приобретение средств НМГ.

Таким образом, в настоящее время отсутствует законодательная база, предусматривающая обязательства бюджетов различного уровня по бесплатному обеспечению детей с СД1 средствами НМГ.

Ст. 5 (п. 6) Федерального закона от 24.11.1995 №181-ФЗ (ред. от 28.06.2021) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» гласит, что органы государственной власти субъектов Российской Федерации в области социальной защиты и социальной поддержки инвалидов имеют право предоставления дополнительных мер социальной поддержки инвалидам за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации. В некоторых субъектах используются различные механизмы обеспечения детей с СД1 средствами НМГ за счет региональных бюджетов. В частности, в Республике Башкортостан Постановлением Правительства республики от 6 сентября 2022 г. №513 «Об установлении дополнительных мер социальной поддержки по обеспечению медицинскими изделиями детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа» предусмотрено выделение средств из республи-

канского бюджета. Во многих субъектах такая возможность отсутствует, что создает социальное неравенство в отношении детей-инвалидов в зависимости от места проживания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее рациональным, на наш взгляд, является включение средств НМГ в «Перечень медицинских изделий, имплантируемых в организм человека, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о финансировании. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Информация о вкладе каждого автора. Малиевский О.А. — поиск литературных источников, написание текста рукописи; Юлчурин С.А. — анализ законодательных и нормативных актов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей»*. — М.: Минздрав РФ; 2019. [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii «Saharnyj diabetes 1 tipa u detej»*. Moscow: Minzdrav RF; 2019. (In Russ.)].
2. Петеркова В.А., Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., и др. Оценка эффективности амбулаторного наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа при регулярном использовании профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 14-22. [Peterkova VA, Emelyanov AO, Laptev DN, et al. The efficacy of outpatient monitoring of children and adolescents with type 1 diabetes with regular use of professional continuous glucose monitoring. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):14-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12200>
3. Лаптев Д.Н., Переверзева С.В., Емельянов А.О., Петеркова В.А. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 85-92. [Laptev DN, Pereverzeva SV, Emelyanov AO, Peterkova VA. Monitoring of insulin pump therapy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):85-92. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8756>.
4. Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Медведева Е.Д., и др. Длительный гликемический контроль и факторы, ассоциированные с ответом на помповую инсулинотерапию у детей // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 122-132. [Laptev DN, Emelyanov AO, Medvedeva ED, et al. Long-term glycemic control and factors, associated with response to pump insulin therapy in children. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):122-132. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12530>
5. Петрайкина Е.Е., Лаптев Д.Н., Воронцова И.Г., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей и подростков г. Москвы. Данные Московского сегмента Федерального регистра больных сахарным диабетом 2015–2020 гг // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 113-123. [Petraykina EE, Laptev DN, Vorontsova IG, et al. Diabetes mellitus type 1 in children and adolescents in Moscow. Data from the Moscow Segment of the Federal Register of Diabetic Patients 2015–2020. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):113-123. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12795>.
6. Окминян Г.Ф., Киселева Е.В., Латышев О.Ю., и др. Flash мониторинг глюкозы в практике детского эндокринолога // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2021. — Т. 10. — №2. — С. 130-137. [Okminyan GF, Kiseleva EV, Latyshev OY, et al. Flash glucose monitoring in the practice of pediatric endocrinologist. *Endocrinol News, Opin Train*. 2021;10(2):130-137. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-130-137>
7. Приказ Минздрава России от 22.01.2021 №22н «Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при сахарном диабете 1 типа (диагностика и лечение)» (зарегистрирован в Минюсте России 18.02.2021 №62543). [Prikaz Minzdrava Rossii ot 22.01.2021 №22n «Ob utverzhdenii standartov medicinskoj pomoshhi detjam pri saharom diabete 1 tipa (diagnostika i lechenie)» (zaregistrirovano v Minjuste Rossii 18.02.2021 №62543). (In Russ.)].
8. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 26.03.2022 г.). [Federal Law «Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii» ot 21.11.2011 N 323-FZ (red. ot 26.03.2022 g.) (In Russ.)].
9. Распоряжение Правительства РФ от 31.12.2018 №3053-р (ред. от 14.01.2022 г.) «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг». [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 31.12.2018 №3053-r (red. ot 14.01.2022 g.) «Ob utverzhdenii perechnja medicinskih izdelij, implantiruemyh v organizm cheloveka pri okazanii medicinskoj pomoshhi v ramach programmy gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshhi, a takzhe perechnja medicinskih izdelij, otpuskayemyh po receptam na medicinskie izdeliya pri predostavlenii nabora socialnyh uslug». (In Russ.)].

10. Федеральный закон №10 «О государственной социальной помощи» от 17.07.1999 г. №178-ФЗ. [Federal Law №10 «O gosudarstvennoj social'noj pomoshhi» ot 17.07.1999 g. №178-FZ. (In Russ.)].
11. Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 30.07.1994 №890 «O gosudarstvennoj podderzhke razvitiya medicinskoj promyshlennosti i uluchshenii obespechenija naselenija i uchrezhdenij zdravoohraneniya lekarstvennymi sredstvami i izdelijami medicinskogo naznachenija». (In Russ.)].
12. Постановление Правительства РФ от 29.12.2004 №864 «О порядке финансового обеспечения расходов по предоставлению гражданам государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 29.12.2004 №864 «O porjadke finansovogo obespechenija rashodov po predostavleniju grazhdanam gosudarstvennoj socialnoj pomoshhi v vide nabora socialnyh uslug». (In Russ.)].
13. Федеральный закон от 24.11.1995 №181-ФЗ (ред. от 28.06.2021) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации». [Federal Law ot 24.11.1995 №181-FZ (red. ot 28.06.2021) «O socialnoj zashhite invalidov v Rossijskoj Federacii». (In Russ.)].

Рукопись получена: 20.02.2023. Одобрена к публикации: 14.03.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Малиевский Олег Артурович**, д.м.н., профессор [Oleg A. Malievskiy, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3 [address: 3 Lenina street, 450008 Ufa, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2599-0867>; SPIN-код: 6813-5061; e-mail: malievsky@list.ru

Юлчурин Салават Азатович, к.юр.н. [Salavat A. Yulchurin, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7770-8563>; e-mail: slv3@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Малиевский О.А., Юлчурин С.А. Правовые аспекты обеспечения детей с сахарным диабетом 1 типа средствами непрерывного мониторинга глюкозы // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 96-100. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13264>

TO CITE THIS ARTICLE:

Malievskiy OA, Yulchurin SA. Legal issues of the use of continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(4):96-100. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13264>

ДОПУБЕРТАТНАЯ ГИНЕКОМАСТИЯ В ДЕБЮТЕ СИНДРОМА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОПУХОЛЯМ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ)



© М.А. Карева, Л.С. Созаева, И.С. Чугунов, В.А. Петеркова, С.Д. Михалина*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром Пейтца–Егерса (Peutz–Jeghers Syndrome, PJS) относится к синдромам наследственной предрасположенности к опухолям и обусловлен патологическими вариантами гена *STK11*, приводящими к нарушению синтеза белка серин/треонинкиназы 11, выполняющего роль опухолевого супрессора.

Клиническим проявлением синдрома является сочетание гамартоматозного полипоза желудочно-кишечного тракта и характерной кожно-слизистой гиперпигментации. Также для данного заболевания характерен высокий риск развития желудочно-кишечных и внекишечных новообразований, в том числе доброкачественных или злокачественных опухолей репродуктивной системы.

Одним из первых проявлений заболевания у пациентов мужского пола может быть допубертатная гинекомастия, связанная с крупноклеточными кальцифицирующими опухолями яичек из клеток Сертоли, экспрессирующими ароматазу. В отличие от пубертатной гинекомастии, допубертатная встречается крайне редко, и в ее основе часто лежат патологические причины. Своевременное установление точного диагноза пациентам с допубертатной гинекомастией, в том числе синдрома Пейтца–Егерса, определяет как тактику ведения гинекомастии, так и протоколы наблюдения за развитием других компонентов заболевания в будущем.

В статье представлено описание двух пациентов с допубертатной гинекомастией на фоне синдрома Пейтца–Егерса с разными молекулярно-генетическими дефектами: в одном случае связанной с дупликацией участка гена *STK11*, в другом — с микроделецией короткого плеча 19 хромосомы, содержащего данный ген.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Пейтца–Егерса; допубертатная гинекомастия; *STK11*; Сертоли-клеточные опухоли яичка.

PREPUBERTAL GYNECOMASTIA AT THE DEBUT OF HEREDITARY TUMORS PREDISPOSITION SYNDROME (CLINICAL CASE REPORTS)

© Maria A. Kareva, Leila S. Sozaeva, Igor S. Chugunov, Valentina A. Peterkova, Sofia D. Mikhailina*

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Peutz–Jeghers Syndrome (Peutz–Jeghers Syndrome, PJS) refers to syndromes of hereditary tumor predisposition and is caused by pathological variants of the *STK11* gene, leading to a defect in the synthesis of serine/threonine kinase 11 protein, which acts as a tumor suppressor.

Clinical symptoms of the syndrome are combination of hamartomatous polyposis of the gastrointestinal tract and specific skin-mucosal hyperpigmentation. Also, this disease is characterized by a high risk of developing gastrointestinal and extra-intestinal tumors, including benign or malignant tumors of the reproductive system.

One of the first signs of the disease in male patients may be prepubertal gynecomastia associated with large-cell calcifying Sertoli cells tumors expressing aromatase. In contrast to from pubertal gynecomastia, prepubertal is extremely rare, and it is often based on pathological causes. Early diagnosis of patients with pre-pubertal gynecomastia, including Peitz–Jaegers syndrome, defines the tactics of gynecomastia management and protocols for monitoring the development of other components of the disease in the future.

This article describes two patients with pre-pubertal gynecomastia and Peitz–Jaegers syndrome with different molecular genetic defects: in one case associated with duplication of the *STK11* gene site, in the other — with microdeletion of the short arm of chromosome 19 containing this gene.

KEYWORDS: Peutz–Jeghers Syndrome; prepubertal gynecomastia; *STK11*; Sertoli cell tumors of the testes.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гинекомастия — это, как правило, доброкачественная пролиферация ткани молочных желез у представителей мужского пола, возникающая вследствие дисбаланса между действием эстрогенов, стимулирующих рост ткани молочных желез, и блокирующим действием андрогенов. В детском возрасте в подавляющем большинстве случаев гинекомастия имеет физиологический характер

и возникает в грудном возрасте и у подростков в период пубертата [1]. Пубертатная гинекомастия возникает, по разным данным, у 20–70% мальчиков-подростков и проходит самостоятельно примерно через 6 мес, в некоторых случаях может персистировать до 1–2 лет, редко она может сохраняться и требовать хирургической коррекции в косметических целях [2]. Возникновение допубертатной гинекомастии (у детей старше года и до начала полового развития) является крайне редким явлением



и требует тщательного обследования для исключения патологических причин. Признаками патологической гинекомастии у мальчиков являются [3]:

- возникновение гинекомастии не в неонатальном и не в пубертатном периоде (допубертатная гинекомастия);
- быстрая прогрессия гинекомастии;
- увеличение ткани молочных желез в диаметре более 4 см;
- быстро прогрессирующее и преждевременное появление признаков гиперандрогении (увеличение полового члена, эрекции, появление лобкового оволосения).

Причинами допубертатной гинекомастии могут являться [3]:

- опухоли яичек: опухоли из клеток Лейдига и Сертоли, герминативные опухоли — как спорадические, так и в рамках наследственных синдромов;
- герминативные ХГЧ-секретирующие опухоли различной локализации;
- феминизирующие опухоли надпочечников;
- синдром избытка ароматазы (синдром семейной гинекомастии);
- врожденная дисфункция коры надпочечников.

Опухоли яичек, приводящие к избыточной секреции эстрогенов, могут развиваться самостоятельно, но также могут возникать при наследственных опухолевых синдромах, таких как синдром Пейтца–Егерса и Карни-комплекс [4].

Синдром Пейтца–Егерса (Peutz–Jeghers Syndrome, PJS) — редкое наследственное заболевание, для которого характерно развитие множественных желудочно-кишечных и внекишечных новообразований.

Достоверной информации о распространенности синдрома Пейтца–Егерса в настоящее время нет — частота случаев варьируется от 1 на 8 300 до 1 на 280 000 человек [5].

Впервые обратил внимание на наследственную природу данного синдрома J. Peutz в 1921 г. во время наблюдений за голландской семьей с полипозом желудочно-кишечного тракта. Однако только в 1949 г. H. Jeghers и соавт. описали 10 случаев данного синдрома как отдельное заболевание и выделили характерную триаду: полипоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), пигментные пятна на коже и слизистых оболочках и наследственный характер заболевания [6].

В основе синдрома лежат мутации гена *STK11*, который расположен на коротком плече 19 хромосомы и кодирует фермент серин/треонинкиназу 11, относящийся к семейству супрессоров опухолей. В норме данный фермент фосфорилирует 5'АМФ-активируемую протеинкиназу, которая впоследствии запускает каскад реакций, приводящих к подавлению активности регулятора клеточных процессов mTOR, в результате чего происходит остановка роста и пролиферации клеток [7].

Варианты гена (нонсенс- и миссенс-мутации, небольшие делеции/инсерции, большие делеции) приводят к нарушению структуры или сокращению длины кодируемого белка и утрате им киназной активности, что, в свою очередь, увеличивает скорость метаболизма и деление опухолевых клеток, секрецию опухолевых цитокинов и приводит к развитию новообразований [8].

Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. Риск возникновения заболевания одинаков для мужчин и женщин.

Согласно современным клиническим рекомендациям, установить синдром Пейтца–Егерса можно при наличии любых двух из следующих признаков:

- два и более гамартоматозных полипа ЖКТ типа Пейтца–Егерса (типа PJS);
- кожно-слизистая гиперпигментация рта, губ, носа, глаз, гениталий или пальцев;
- отягощенный наследственный анамнез по синдрому Пейтца–Егерса.

Полипы ЖКТ типа PJS (гамартоматозные полипы PJS-типа) являются особым типом гамартоматозных полипов ЖКТ, которые гистопатологически характеризуются отчетливыми пересекающимися пучками гладких мышц с характерным ветвящимся (ветвистым деревом) видом по всей собственной пластинке [9].

Чаще всего первым признаком заболевания является характерная гиперпигментация слизистых оболочек и кожи, которая обычно проявляется в детском возрасте и предшествует возникновению симптомов, связанных с образованием гамартоматозных полипов ЖКТ. Учитывая риски поражения ЖКТ, такие пациенты требуют тщательного наблюдения у гастроэнтеролога и проведения регулярного обследования с целью своевременного выявления и удаления полипов ЖКТ, что снижает риск злокачественных новообразований и осложнений в виде инвагинации кишечника и кишечной непроходимости. Исходный скрининг ЖКТ должен включать эндоскопию верхних отделов ЖКТ (эзофагогастродуоденоскопию), видеокапсульную эндоскопию и колоноскопию, начиная с восьмилетнего возраста. Последующий интервал скрининга основывается на результатах исходного обследования [10].

Помимо гамартоматозных полипов, у данных пациентов выше риск развития некоторых других опухолей, в том числе злокачественных: рак поджелудочной железы, рак груди, злокачественные опухоли матки и яичников [11].

Однако, помимо перечисленных клинических проявлений, не менее важным является эндокринная составляющая синдрома Пейтца–Егерса — для мальчиков характерны крупноклеточные кальцифицирующие опухоли яичек из клеток Сертоли, неопластические клетки которых экспрессируют ароматазу, что приводит к повышению уровня эстрогенов и развитию гинекомастии, ускорению линейного роста и прогрессии костного возраста [12]; для девочек — эстроген-секретирующие опухоли яичников, которые приводят к развитию преждевременного полового развития по изосексуальному типу [13].

В случае ранней диагностики синдрома и верной тактики ведения таких пациентов продолжительность жизни может достигать 80 лет. Причинами смерти могут быть как последствия полипоза ЖКТ — инвагинация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, так и онкологический процесс (прогноз таких пациентов зависит от вида злокачественного новообразования) [11].

Необходимо отметить, что гинекомастия может быть одним из первых клинических проявлений синдрома, за исключением характерной гиперпигментации слизистых оболочек и кожи, возникающих в раннем возрасте, и являться одной из причин первого обращения пациентов за медицинской помощью [12].

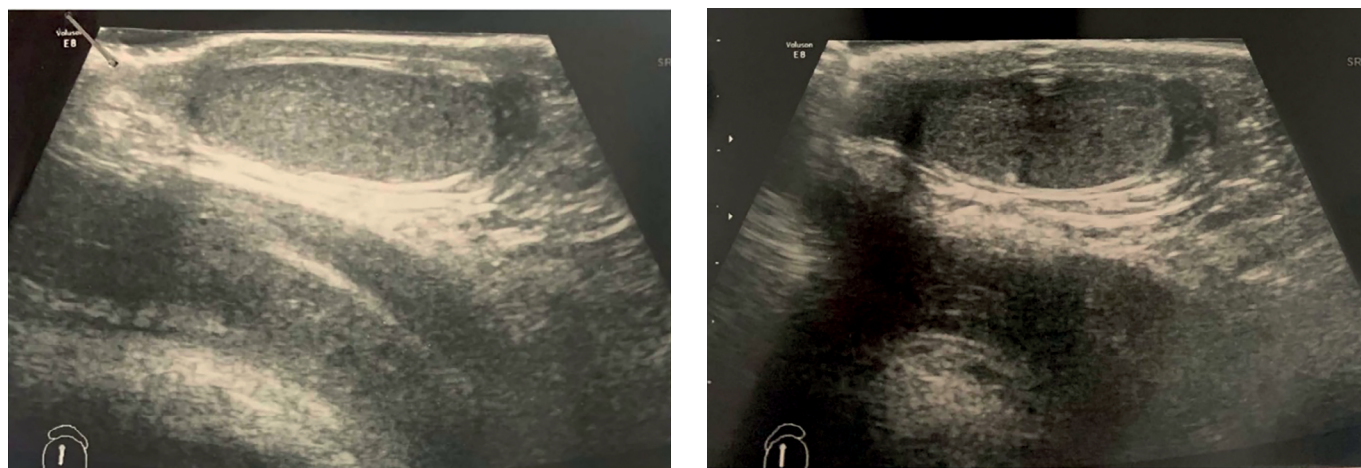


Рисунок 1. УЗИ органов мошонки пациента С. в возрасте 4,7 года.

В статье представлено описание двух мальчиков, у которых единственными клиническими проявлениями на момент обследования были характерная кожно-слизистая гиперпигментация и гинекомастия.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент С., 4,7 года, поступил в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ впервые с жалобами на увеличение грудных желез и их болезненность.

Из анамнеза известно, что увеличение грудных желез отмечалось с возраста 3 лет с одновременным появлением темно-синих пятен на коже нижней губы. В возрасте 4 лет мальчик впервые осмотрен детским эндокринологом по месту жительства: рост 116 см, вес — 22 кг, SDS роста +2,5, отмечалась двусторонняя гинекомастия. Половые органы были сформированы правильно, по мужскому типу, стадия полового развития Таннер 1, яички в мошонке по 4 мл.

В гормональном профиле отмечались допубертатные уровни гонадотропинов (лютеинизирующий гормон (ЛГ) — менее 0,09 мМЕ/мл, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — менее 0,07 мМЕ/мл) и половых гормонов (эстрадиол — менее 37 пмоль/л, тестостерон — 0,17 нмоль/л). По результатам рентгенографии кистей костный возраст несколько опережал паспортный и соответствовал 5,3 годам. При ультразвуковом исследовании органов мошонки отмечалось двустороннее увеличение яичек — объем правого яичка 1,7 см³, объем левого яичка 1,9 см³. Проведена проба с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона — данных за гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие не получено (максимальный уровень ЛГ составил 0,29 МЕд/л через 4 ч после начала пробы). С целью уточнения диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения, была рекомендована госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

При осмотре на момент поступления обращали на себя внимание умеренная высокорослость (рост 118,8 см, SDS +2,83, вес 24,3 кг, ИМТ 17,2 кг/м², SDS ИМТ +1,32), а также темно-синие пигментные пятна на коже и слизистой нижней губы, увеличение грудных желез с обеих сторон. Половые органы сформированы правильно по мужскому типу, стадия полового развития — Таннер 1, объем яичек по орхидометру Прадера

соответствовал 4 мл с обеих сторон. В гормональном профиле при допубертатных уровнях гонадотропинов (ЛГ 0,21 Ед/л (0–1,5), ФСГ 0,6 Ед/л (0–2)) и тестостерона (0,17 нмоль/л (0,24–0,69)) отмечалось повышение уровня эстрадиола до 84,4 (0–47) пмоль/л. Костный возраст значительно опережал паспортный и соответствовал 7,1 годам. По результатам ультразвукового исследования мошонки отмечалось увеличение размеров яичек: объем правого яичка 1,9 мл, левого яичка — 1,8 мл (рис. 1).

Из наследственного анамнеза известно, что у матери пациента имеется полипоз ЖКТ (полип двенадцатиперстной кишки, множественные полипы тощей кишки, полип нисходящей ободочной кишки).

Учитывая отягощенный наследственный анамнез по полипозу ЖКТ, наличие темно-синих пятен на коже нижней губы и допубертатную гинекомастию, установлен синдром Пейтца–Егерса. Выполнено молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого в 5-м экзоне гена *STK11* выявлен гетерозиготный вариант с.646dup:p.S216Fs*50 (не описан; патогенный (согласно классификации ACMG)). После получения результатов молекулярно-генетического исследования проба матери пациента было также проведено исследование гена *STK11*, по результатам которого выявлен аналогичный генетический вариант.

Учитывая диагноз, наличие у пациента истинной гинекомастии на фоне повышенного уровня эстрадиола при допубертатных гонадотропинах, увеличение объема яичек расценено как гиперплазия клеток Сертоли, экспрессирующих ароматазу.

В связи с наличием гиперэстрогемии с целью замедления скорости закрытия зон роста и улучшения прогнозируемого роста по решению консилиума пациенту была рекомендована инициация антиэстрогенной терапии блокатором ароматазы III поколения — анастрозолом в дозе 1 мг/сут.

При повторном обследовании пациента через 1 год отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности гинекомастии и снижения уровня эстрадиола (53,6 пмоль/л). Однако на этом фоне сохранялись высокие темпы роста и прогрессия костного возраста (по TW20 — 8,3 лет), что, вероятнее всего, было связано с малой продолжительностью терапии анастрозолом. Также при УЗИ органов мошонки выявлены эхографические признаки микрокальцификатов в обоих

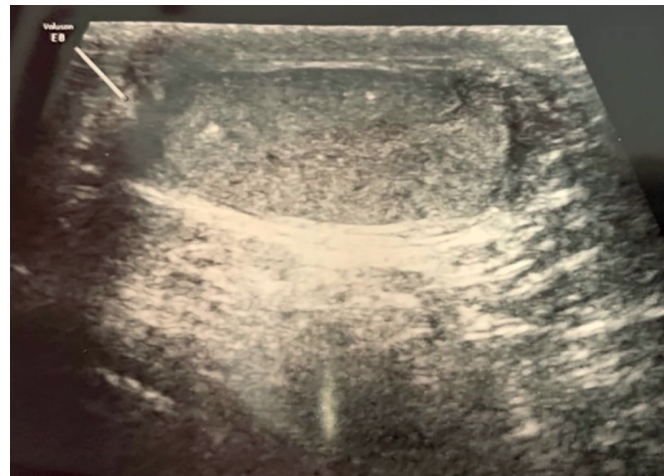


Рисунок 2. УЗИ органов мошонки пациента С. в возрасте 6 лет.

яичках, которые не визуализировались при первичном обследовании (рис. 2). Было рекомендовано продолжить терапию блокаторами ароматазы. Также ребенку рекомендовано проведение гастро- и колоноскопии в возрасте 8 лет.

Пациент Ф., 7 лет, госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ впервые с жалобами на увеличение грудных желез, водянку яичка справа, кальцинаты в яичках по результатам УЗИ.

Из анамнеза известно, что в возрасте 2 мес в связи с наличием стигм дизэмбриогенеза (эмбриональная грыжа, дисгенезия мозолистого тела по данным МРТ головного мозга) выполнен хромосомный микроматричный анализ, по данным которого выявлена микроделеция короткого плеча 19 хромосомы с позиции 352288 до позиции 1434508, в зону которой также попадает ген *STK11*.

С 5 лет у мальчика отмечалось увеличение грудных желез, с выраженной прогрессией после 6,5 лет. При обследовании по месту жительства в возрасте 6,5 лет в гормональном профиле на фоне допубертатных гонадотропинов (ЛГ 0,12 мМЕд/мл, ФСГ 0,08 мМЕд/мл) и тестостерона (0,14 нмоль/л) отмечалось повышение уровня эстрадиола (44,1 пмоль/л). По результатам рентгенографии кистей костный возраст опережал паспортный и соответствовал 7 годам. При ультразвуковом исследовании органов мошонки отмечались признаки водянки правого яичка, множественные кальцинаты,

преимущественно в правом яичке. Была проведена проба с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона — данных за гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие не получено (максимальный уровень ЛГ составил 0,53 мМЕд/мл).

С целью уточнения диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения, была рекомендована госпитализация в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

При осмотре на момент поступления: рост 120,8 см, SDS роста +0,09, вес: 21,5 кг, SDS ИМТ -0,62. Отмечались темно-синие пигментные пятна на носу, щеках и губах, увеличение грудных желез с обеих сторон, рост остистых волос на спине, готическое небо, широкая щель между 1-м и 2-м пальцами. Половые органы были сформированы правильно по мужскому типу, стадия полового развития по Таннер 1, яички в мошонке, объем яичек по орхидометру Прадера соответствовал справа 3 мл, слева 4 мл. Также справа были признаки водянки.

В гормональном профиле отмечалось повышение уровня эстрадиола — 128,48 пмоль/л (0–47) при допубертатных уровнях ЛГ — 0,216 Ед/л (0–1,5), ФСГ — 0,66 Ед/л (0–2), тестостерона 0,176 нмоль/л (0,24–0,69). Костный возраст несколько опережал паспортный и соответствовал 8,6 годам. По результатам ультразвукового исследования мошонки объем правого яичка 1,5 мл, левого яичка — 1,5 мл, эхографические признаки микрокальцификатов в обоих яичках, очаговых изменений в правом яичке, водянки оболочек правого яичка (рис. 3).

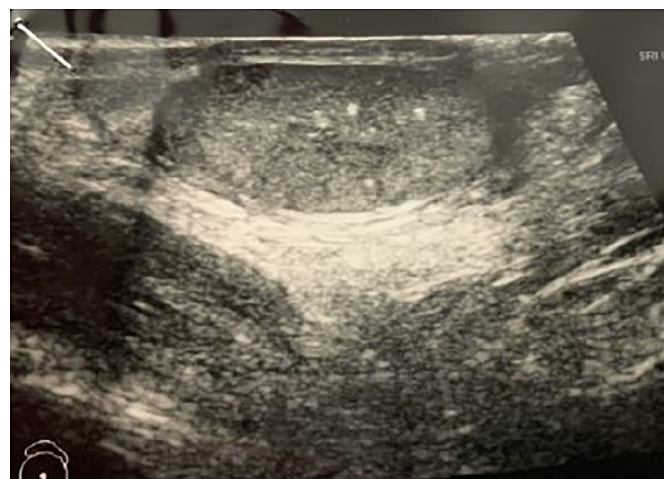
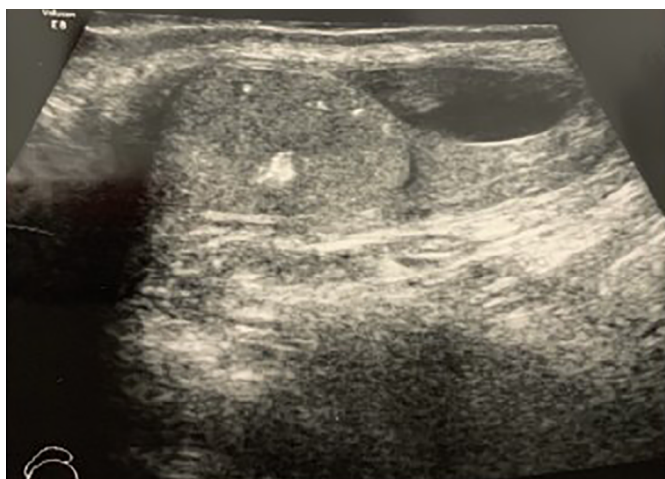


Рисунок 3. УЗИ органов мошонки пациента Ф.

Синдром Пейтца–Егерса у данного пациента не вызывал сомнений в связи с наличием типичных клинических проявлений и результатов молекулярно-генетического исследования.

Наличие у пациента стигм эмбриогенеза объясняется микроделецией с выпадением не только гена *STK11*, но также генов: *THEG*, *C2CD4C*, *SHC2*, *MADCAM1*, *CDC34*, *GZMM*, *BSG*, *HCN2*, *POLRMT*, *FGF22*, *FSTL3*, *PALM*, *AZU1*, *PRTN3*, *ELANE*, *CFD*, *MED16*, *KISS1R*, *ARID3A*, *GRIN3B*, *C19orf66*, *CNN2*, *ABCA7*, *HMHA1*, *POLR2E*, *GPX4*, *ATP5D*, *MIND*, *CIRBP*, *EFNA2*, *NDUFS7*, *GAMT*, *DAZAP1*. Учитывая делецию данных генов и возможное развитие пороков внутренних органов, пациенту дополнительно был проведен скрининг возможных аномалий, по результатам которого данных за патологию сердца, почек не получено.

Учитывая наличие гиперэстрогенемии, с патогенетической целью по решению консилиума пациенту была рекомендована инициация антиэстрогенной терапии блокатором ароматазы III поколения — анастрозолом в дозе 1 мг/сут. При обследовании пациента через 1 год отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня эстрадиола до 63 пмоль/л и отсутствия прогрессии костного возраста. Пациент был направлен в специализированное гастроэнтерологическое отделение для проведения капсульной колоноскопии и гастроэзофагодуоденоскопии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Допубертатная гинекомастия встречается крайне редко, в отличие от неонатальной и пубертатной гинекомастии, которые развиваются более чем у половины мальчиков. Причины препубертатной гинекомастии можно разделить на спорадические опухоли и наследственные синдромы.

К спорадическим опухолям относятся ХГЧ-секретирующие опухоли как гонадной, так и внегонадной локализации, феминизирующие опухоли яичек (из клеток Лейдига и Сертоли) и надпочечников. К наследственным синдромам относятся: синдром Пейтца–Егерса, Карни-комплекс, синдром избытка ароматазы [14].

Наиболее частым эндокринным проявлением при синдроме Пейтца–Егерса у мальчиков являются крупноклеточные кальцифицирующие опухоли яичек из клеток Сертоли, неопластические клетки которых экспрессируют ароматазу, что приводит к гинекомастии, ускорению линейного роста и прогрессии костного возраста. При ультразвуковой диагностике чаще всего отмечается двустороннее увеличение объема яичек с визуализацией микрокальцинатов в виде «рождественской елки», однако, по данным литературы, также может отмечаться двустороннее увеличение размера яичек без микрокальцинатов [4].

В данной статье были представлены два клинических случая пациентов с синдромом Пейтца–Егерса. У обоих пациентов были выявлены компоненты данного синдрома — характерная кожно-слизистая гиперпигментация и изменения яичек, наиболее вероятно соответствующие Сертоли-клеточным опухолям яичек, а также проявления, связанные с гиперэстрогенемией — гинекомастия, ускорение темпов линейного роста и опережение костного возраста.

Надо отметить, что пациенты отличаются фенотипически, что связано не только с возможным полиморфизмом проявлений этого заболевания, но и с тем, что у первого пациента была мутация только в гене *STK11*, а у второго имеет место микроделеционный синдром в связи с делецией гена *STK11* и еще 33 генов, попадающих в зону делеции.

В связи с неясным злокачественным потенциалом данных опухолей единой тактики ведения пациентов, имеющих Сертоли-клеточные опухоли, нет. В литературе описаны случаи, где отдавали предпочтение двусторонней орхиэктомии, принимая во внимание возможный инвазивный рост данных опухолей. Однако, учитывая низкий риск злокачественной трансформации опухолей полового канатика, в случае диагностики кальцифицирующих образований яичка в допубертатном возрасте в настоящее время отдают предпочтение консервативной тактике ведения с целью сохранения сперматогенеза и возможности развития самостоятельного полового созревания. В качестве консервативного лечения используют блокаторы ароматазы III поколения с целью снижения уровня эстрогенов и тщательное наблюдение за размерами и характеристиками опухолей яичек при помощи УЗИ [12].

При лечении наших пациентов также была выбрана консервативная тактика ведения — обоим мальчикам назначена терапия ингибиторами ароматазы с положительным эффектом в виде снижения уровня эстрогенов. Пациенты продолжают наблюдаться эндокринологами, онкологами и гастроэнтерологами.

Учитывая то, что гинекомастия при данном синдроме является одним из первых значимых компонентов, такие пациенты в первую очередь могут обращаться к педиатрам и эндокринологам. Установление точного диагноза и причины гинекомастии крайне важно для детей с синдромом Пейтца–Егерса, так как позволит не только выбрать адекватную тактику лечения данного проявления, но и своевременно начать скрининговое обследование, принимая во внимание возможность развития у пациентов множественных опухолей других локализаций, тем самым улучшив качество и продолжительность их жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Пейтца–Егерса — редкое наследственное заболевание, которое можно заподозрить на основании отягощенного наследственного анамнеза и характерных клинических проявлений (гиперпигментация слизистых оболочек и кожи, полипоз ЖКТ). Одним из ранних компонентов синдрома являются крупноклеточные кальцифицирующие опухоли яичек, экспрессирующие ароматазу, которые могут возникать в детстве, что делает необходимым включение синдрома Пейтца–Егерса в спектр причин для дифференциальной диагностики у мальчиков с гинекомастией в допубертатном возрасте. Установление диагноза необходимо для комплексного междисциплинарного подхода к данной группе пациентов, а также для проведения медико-генетического консультирования семьи и выбора оптимальной программы наблюдения за пациентами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Молекулярно-генетическое исследование выполнено при финансовой поддержке фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

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

Участие авторов. Карева М.А., Созаева Л.С., Чугунов И.С., Петеркова В.А., Михалина С.Д. — концепция и дизайн исследования, сбор

материала, анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Законные представители пациентов подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Проблемы эндокринологии» в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Mahoney CP. Adolescent gynecomastia. Differential diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am.* 1990;37(6):1389-1404. doi: [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)37016-x](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)37016-x)
2. Mieritz MG, Rakët LL, Hagen CP, et al. A longitudinal study of growth, sex steroids, and IGF-1 in boys with physiological gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3752-3759. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2836>
3. Ma NS, Geffner ME. Gynecomastia in prepubertal and pubertal men. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(4):465-470. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328305e415>
4. Gourgari E, Saloustros E, Stratakis CA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of the testes in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(4):518-522. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328355a279>
5. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, et al. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes — second edition. *JNCI Monographs.* 2008;2008(38):3-93. doi: <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/IGN001>
6. Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized Intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits: A syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med.* 1949;241(25):993-1005. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM194912222412501>
7. Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol.* 2011;13(9):1016-1023. doi: <https://doi.org/10.1038/ncb2329>
8. Schumacher V. STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet.* 2005;42(5):428-435. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.026294>
9. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010;59(7):975-986. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2009.198499>
10. Boland CR, Idos GE, Durno C, et al. Diagnosis and management of cancer risk in the gastrointestinal hamartomatous polyposis syndromes: Recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2022;162(7):2063-2085. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.02.021>
11. van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1258-1264. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.725>
12. Lefevre H, Bouvattier C, Lahlou N, et al. Prepubertal gynecomastia in Peutz-Jeghers syndrome: incomplete penetrance in a familial case and management with an aromatase inhibitor. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(2):221-227. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02085>
13. Young RH, Dickersin GR, Scully RE. A distinctive ovarian sex cord-stromal tumor causing sexual precocity in the Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(3):233-243. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-198304000-00002>
14. Laimon W, El-Hawary A, Aboelenin H, et al. Prepubertal gynecomastia is not always idiopathic: case series and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2021;180(3):977-982. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03799-x>

Рукопись получена: 25.01.2023. Одобрена к публикации: 11.03.2023. Опубликовано online: 30.08.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Михалина Софья Дмитриевна [Sofia D. Mikhailina];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4132-6969>; e-mail: mikhailina.sd@gmail.com

Карева Мария Андреевна, д.м.н. [Maria A. Kareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; SPIN-код: 5089-0310; e-mail: kareva.maria@endocrinentr.ru

Созаева Лейла Салиховна, к.м.н. [Leila S. Sozaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5650-1440>; SPIN-код: 9983-5662; e-mail: leila.sozaeva@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: chugunov.igor@endocrinentr.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; SPIN-код: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Карева М.А., Созаева Л.С., Чугунов И.С., Петеркова В.А., Михалина С.Д. Допубертатная гинекомастия в дебюте синдрома наследственной предрасположенности к опухолям (описание клинических случаев) // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 101-106. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13239>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kareva MA, Sozaeva LS, Chugunov IS, Peterkova VA, Mikhailina SD. Prepubertal gynecomastia at the debut of hereditary tumors predisposition syndrome (clinical case reports). *Problems of Endocrinology.* 2023;69(4):101-106. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13239>