

TOM 70 N°4 2024
2024 VOL. 70 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

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

Проблемы Эндокринологии

Том 70, №4

Июль-Август

2024

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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 «Печатных 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 Н.П. Тарасова
Дизайн обложки А.Н. Чулин

Сдано в набор 30.07.2024 г.
Подписано в печать 30.08.2024 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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., академик РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академик 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., академик 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., академик РАН (Москва, РФ)
УГРЮМОВ М.В., академик 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>

Problems of Endocrinology

Vol. 70 Issue 4

July-August

2024

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/>

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL	
Г.С. Чуган, А.В. Люндуп, О.Н. Бондаренко, Г.Р. Галстян ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	4	Chugan G.S., Lyundup A.V., Bondarenko O.N., Galstyan G.R. THE APPLICATION OF CELL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF CRITICAL LIMB ISCHEMIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: A REVIEW OF THE LITERATURE	
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY	
Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, С.Ю. Воротникова, А.А. Вознесенская ГИПОФИЗИТ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ИСХОДОМ В СТОЙКИЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ	15	Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Vorotnikova S.Y., Voznesenskaya A.A. HYPOPHISITIS IN PREGNANT WOMEN WITH PERSISTENT DIABETES INSIPIDUS IN THE OUTCOME	
Д.Н. Костылева, П.М. Хандаева, А.М. Лапшина, Е.Г. Пржиялковская, Ж.Е. Белая, А.Ю. Григорьев, Г.А. Мельниченко КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЛЮРИГОРМОНАЛЬНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА (СТГ/АКТГ/ ТТГ/ ФСГ/ ЛГ-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ), ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ	24	Kostyleva D.N., Khandaeva P.M., Lapshina A.M., Przhialkovskaya E.G., Belaya Z.E., Grigoriev A.Y., Mel'nichenko G.A. CLINICAL CASE OF PLURIHORMONAL PITUITARY ADENOMA (STH/ACTH/TSH/FSH/LH-SECRETING), DIAGNOSTIC PITFALLS	
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES	
В.Е. Епишин, М.Ф. Калашникова, Н.В. Лиходей, И.Б. Бондарева, А.М. Каурова, М.В. Тулупова, Н.А. Николаев, В.В. Фадеев АДАПТАЦИЯ ОПРОСНИКА 12-ИТЕМ MEDICATION ADHERENCE SCALE (ОПРОСНИК ОЦЕНКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ) НА РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПОВ	32	Epishin V.E., Kalashnikova M.F., Likhodey N.V., Bondareva I.B., Kaurova A.M., Tulupova M.V., Nikolaev N.A., Fadeev V.V. ADAPTATION OF THE 12-ITEM MEDICATION ADHERENCE SCALE (THE QUESTIONNAIRE FOR ASSESSMENT OF ADHERENCE TO MEDICATION) ON A RUSSIAN-SPEAKING SAMPLE OF PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS	
А.В. Симаненкова, О.С. Фуks, Н.В. Тимкина, Д.А. Суфиева, О.В. Кирик, Д.Э. Коржевский, Т.Д. Власов, Т.Л. Каронова ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА ЭМПАГЛИФЛОЗИН КАК СРЕДСТВО ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	44	Simanenkov A.V., Fuks O.S., Timkina N.V., Sufieva D.A., Kirik O.V., Korzhevskii D.E., Vlasov T.D., Karonova T.L. HIGHLY SELECTIVE SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER TYPE 2 INHIBITOR EMPAGLIFLOZIN AS MEANS OF BRAIN PROTECTION IN CONDITIONS OF CHRONIC BRAIN DYSIRCULATION	
М.В. Ярославцева, О.Н. Бондаренко, Я.А. Эль-Тарави, С.Т. Магеррамова, Е.А. Пигарова, И.Н. Ульянова, Г.Р. Галстян ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ	57	Yaroslavceva M.V., Bondarenko O.N., El-Taravi Y.A., Magerramova S.T., Pigarova E.A., Ulyanova I.N., Galstyan G.R. ETIOPATHOGENETIC FEATURES OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CHARCOT FOOT	
О.К. Викулова, А.В. Железнякова, А.А. Серков, М.А. Исаков, Г.Р. Вагапова, Ф.В. Валеева, Н.П. Трубицына, О.Г. Мельникова, В.К. Александрова, Н.Б. Смирнова, Д.Н. Егорова, Е.В. Артемова, К.В. Сорокина, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПОСТКОВИДНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА ПО ДАННЫМ МОБИЛЬНОГО ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА «ДИАМОБИЛЬ»	65	Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Serkov A.A., Isakov M.A., Vagapova G.R., Valeeva F.V., Trubicina N.P., Melnikova O.G., Aleksandrova V.K., Smirnova N.B., Egorova D.N., Artemova E.V., Sorokina K.V., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G., Dedov I.I. MULTIPLEX ANALYSIS OF POST-COVID CARDIORENAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS ACCORDING TO THE MOBILE DIAGNOSTIC AND TREATMENT CENTER (DIAMOBIL)	
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES	
Ф.Х. Дзгоева, Е.В. Екушева, В.В. Демидова КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА (ДИСГЛИКЕМИЕЙ)	75	Dzgoeva F.K., Ekusheva E.V., Demidova V.V. COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH OBESITY AND IMPAIRED CARBOHYDRATE METABOLISM (DYSGLYCEMIA)	
Т.С. Душина, Л.А. Суплотова, С.М. Кляшев, М.В. Николенко, Е.Ф. Дороднева ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАРАМЕТРОВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА С КЛИНИЧЕСКИМИ И БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА	84	Dushina T.S., Suplotova L.A., Klyashev S.M., Nikolenko M.V., Dorodneva E.F. FEATURES OF THE RELATIONSHIP OF INTESTINAL MICROBIOTA INDICATORS WITH CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN OBESE YOUNG PEOPLE	
А.Д. Эрлих, А.В. Зилов, Д.Ю. Шчекочихин, С.Б. Шорников, Е.В. Бублик, О.И. Виноградская, А.И. Гришковец, А.Г. Фарманов, Е.Г. Рыжкова КРАТКИЙ ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ ЕВРОПЕЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА 2023 ГОДА ПО ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	94	Erlikh A.D., Zilov A.V., Shchekochikhin D.Y., Shornikov S.B., Bublik E.V., Vinogradskaya O.I., Grishkovets A.I., Farmanov A.G., Ryzhkova E.G. SUMMARY OF THE 2023 EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY CLINICAL GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS	
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY	
Д.М. Гасиева, Е.В. Шереметьева, М.Ф. Калашникова, Ф.Х. Дзгоева, Е.Т. Алборова СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: НОВЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ	103	Gasieva D.M., Sheremetyeva E.V., Kalashnikova M.F., Dzgoeva F.K., Alborova E.T. POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: NEW AND PROMISING TREATMENT METHODS	
С.Х. Эристави, Р.В. Роживанов, Л.В. Никанкина, Г.С. Колесникова, Е.Р. Роживанова, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева ОСОБЕННОСТИ ИСТИННОЙ ГИНЕКОМАСТИИ У ВЗРОСЛЫХ МУЖЧИН	114	Eristavi S.K., Rozhivanov R.V., Nikankina L.V., Kolesnikova G.S., Rozhivanova E.R., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. FEATURES OF TRUE GYNECOMASTIA IN ADULT MALES	

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© Г.С. Чуган^{1*}, А.В. Ляндуп^{1,2}, О.Н. Бондаренко¹, Г.Р. Галстян¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Научно-образовательный ресурсный центр клеточных технологий, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН), Москва, Россия

За последние десятилетия количество больных сахарным диабетом (СД) во всем мире прогрессивно увеличивается, и многие международные организации рассматривают СД как чрезвычайную ситуацию в здравоохранении XXI века. Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) является наиболее тяжелой стадией заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) при СД и характеризуется высоким риском потери конечности без восстановления кровотока. Традиционные тактики лечения включают открытые и эндоваскулярные методы реваскуляризации. Однако у пациентов, не подлежащих реваскуляризации, и в случаях, когда проведенное хирургическое лечение оказалось недостаточно эффективно, существует мало терапевтических альтернатив, что часто приводит к ампутациям и смерти. На сегодняшний день одним из новейших нехирургических методов лечения является клеточная терапия. В свою очередь мезенхимальные стромальные клетки (МСК) потенциально являются одними из наиболее перспективных для применения у данной категории пациентов.

В представленной статье приведен обзор клинических исследований с использованием клеточной терапии у пациентов с КИНК.

Для анализа публикаций был проведен поиск в электронных базах данных PubMed, SCOPUS, ClinicalTrials и ScienceDirect с целью выявления опубликованных данных клинических испытаний, научных исследований и обзорных статей, посвященных клеточной терапии при критической ишемии нижних конечностей. В результате поиска было получено 489 результатов.

По итогу систематического отбора проведен анализ 22 клинических исследований.

Согласно проанализированным литературным данным, применение клеточных продуктов у данной категории пациентов эффективно и безопасно. Клеточная терапия способствует формированию новых сосудов и усилению коллатерального кровообращения; также отмечается улучшение дистальной перфузии, увеличение дистанции безболевого ходьбы, снижение частоты ампутаций и увеличение коэффициента выживаемости.

Тем не менее необходимо дальнейшее изучение возможностей применения этой категории препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; синдром диабетической стопы; критическая ишемия нижних конечностей; ампутация; клеточная терапия; мезенхимальные стромальные клетки; клиническое исследование.

THE APPLICATION OF CELL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF CRITICAL LIMB ISCHEMIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: A REVIEW OF THE LITERATURE

© Gleb S. Chugan^{1*}, Alexey V. Lyundup^{1,2}, Olga N. Bondarenko¹, Gagik R. Galstyan¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research and Educational Resource Center for Cellular Technologies, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

The number of patients with diabetes mellitus (DM) has been progressively increasing worldwide over the past decades, and many international organizations consider DM as a public health emergency of the 21st century.

Critical limb ischemia (CLI) is the most severe stage of peripheral arterial disease (PAD) in DM and is characterized by a high risk of limb loss without revascularization. Traditional treatment tactics include open and endovascular revascularization surgical techniques. However, in patients not eligible for revascularization and in cases where performed surgical treatment performed has been ineffective, there are almost no therapeutic alternatives, often leading to amputations and death. As of today, one of the newest non-surgical treatment options is cell therapy. Among different cells, mesenchymal stromal cells (MSCs) are potentially one of the most prospective for use in this patient population.

This article provides an overview of clinical trials using cell therapy in patients with CLI.

To analyze publications, electronic databases PubMed, SCOPUS, ClinicalTrials, and ScienceDirect were searched to identify published data from clinical trials, research studies, and review articles on cell therapy for critical lower extremity ischemia. After the search, 489 results were received.

As a result of systematic selection, 22 clinical trials were analyzed.



According to the analyzed literature data, the use of cell products in this category of patients is effective and safe. Cell therapy can stimulate the formation of new vessels and enhances collateral circulation; it is also reported improved distal perfusion, increased pain-free walking distance, decreased amputation rates, and increased survival rates. Nevertheless, further study of the potential use of this category of drugs is needed.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; diabetic foot; critical limb ischemia; amputation; cell therapy; mesenchymal stromal cells; clinical trial.*

ВВЕДЕНИЕ

В 1995 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила СД пандемией неинфекционной природы. С каждым годом количество больных СД во всем мире прогрессивно увеличивается во всех возрастных группах. Общая численность пациентов с СД в Российской Федерации (РФ), состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г. составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), на 01.01.2022 г. — 4 871 863 (3,35% населения РФ), на 01.01.2023 г. — 4 962 762 человек (3,31% населения РФ) [1].

Синдром диабетической стопы (СДС) считается одним из наиболее серьезных осложнений СД и является следствием патологических изменений периферической нервной системы, дистального сосудистого русла, а также костно-суставного аппарата стопы, что представляет угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены. Одним из главных факторов риска развития СДС является наличие у пациентов заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) [2].

ЗАНК также относятся к числу достаточно частых и наиболее опасных осложнений СД. Частота ЗАНК среди пациентов с СД значительно выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [2], поскольку перфузия средних и мелких сосудов у пациентов с диабетом уже нарушена. ЗАНК при СД характеризуются малосимптомным либо бессимптомным течением, ранним началом и быстрым прогрессированием атеросклеротических изменений, преобладанием окклюзий артерий над стенозами и высокой постампуционной смертностью [3].

В свою очередь критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) представляет собой наиболее тяжелую форму ЗАНК и сопровождается нарушением проходимости магистральных артерий, обычно коррелирующего с прогрессированием атеросклероза. КИНК является независимым фактором риска высокой ампутации у пациентов с СД.

В ряде случаев при КИНК путем хирургического вмешательства не удается достичь значимой реваскуляризации, либо у пациентов изначально имеются противопоказания к оперативному лечению.

На сегодняшний день альтернативным нехирургическим методом лечения у данной категории лиц может стать клеточная терапия [4]. Одним из новейших методов, который активно развивается во всем мире в последние десятилетия, является терапия с применением стромальных клеток.

За последнее десятилетие проведено множество клинических исследований применения клеточных препаратов с различным составом, дозировкой и способами введения.

В данной статье представлен обзор клинических исследований, посвященных применению клеточной терапии для лечения КИНК при СД за последние годы.

КРИТИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

В настоящее время хирургические методы лечения, такие как эндоваскулярная реваскуляризация, баллонная ангиопластика, установка стентов с лекарственным покрытием, остаются первостепенными в стратегии лечения пациентов с КИНК и СД [4–5]. Важным фактором в послеоперационном периоде для пациентов после реваскуляризации является активное динамическое наблюдение, что позволяет при необходимости провести своевременное повторное вмешательство либо иную коррекцию тактики лечения [6]. Однако, несмотря на то что в большинстве случаев благодаря реваскуляризации удается повысить выживаемость данной категории пациентов, избежать ампутации удается не всегда [7]. К тому же при хирургическом вмешательстве дополнительно возрастает вероятность повреждения сосудов, что в итоге также может привести к увеличению частоты ампутаций [8].

Статистически СД является основной причиной потери нижних конечностей во всем мире. Ежегодно более миллиона пациентов с СД подвергаются ампутации нижних конечностей [9]. На сегодняшний день высокие ампутации нижних конечностей в РФ приходится выполнять с частотой до 25% у пациентов с критической ишемией на фоне облитерирующего атеросклероза магистральных артерий нижних конечностей и до 50% — при распространенном гнойно-некротическом поражении тканей у больных с СДС [10].

В связи с этим возникает потребность в нехирургических методах лечения, одним из которых является клеточная терапия. Во всем мире ведется поиск альтернатив для пациентов без возможности проведения реваскуляризации. Во многих публикациях авторы приходят к выводу, что терапевтическое лечение, в том числе применение генных и клеточных препаратов, снижает частоту ампутаций у таких пациентов за счет улучшения артериальной перфузии и заживления ран [11]. В связи с острой необходимостью новых методов лечения проводится большое количество исследований по безопасности и эффективности клеточной терапии. В недавнем обзоре рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и метаанализов (МА) на основании изученного материала Shi H. et al. пришли к выводу, что применение стволовых клеток у пациентов с СДС эффективно и безопасно [12].

Среди различных препаратов клеточной терапии мезенхимальные стромальные клетки (МСК) обладают наибольшим потенциалом в лечении различных заболеваний, в том числе диабетических язв и КИНК при СД, благодаря их роли в регенерации тканей путем стимуляции ангиогенеза и иммуномодуляции [13–16]. В 2017 г. Максимовой Н.В. и соавт. в рамках клинического исследования была доказана эффективность аутологичных МСК в заживлении диабетических язв [17]. Также в рамках обзора клинических исследований применения МСК для лечения

диабетических язв в 2022 г. Красильникова О.А. и соавт. пришли к выводу, что местное применение МСК способствует только заживлению язвенных дефектов, в то время как внутримышечные и внутриаартериальные инъекции МСК или мононуклеарных клеток могут разорвать патофизиологическую цепочку, ведущую от недостаточного кровоснабжения к развитию трофических изменений [18].

По данным большого количества проведенных исследований, установлена безопасность и целесообразность терапии аутологичными и аллогенными МСК [19], однако многие авторы приходят к выводу о важности проведения новых исследований для оптимизации процедуры лечения, а также для того, чтобы иметь возможность предложить новое поколение стволовых клеток, которые можно было бы регулярно использовать в экономически эффективной и безопасной терапии, направленной на лечение КИНК при СД.

На сегодняшний день уже существуют зарегистрированные препараты мезенхимальных стромальных клеток в Индии и Германии, которые активно используются в лечении пациентов с различными хроническими заболеваниями, в том числе с СД и КИНК [20–21]. Также в настоящее время в мире проводится ряд регистрационных и пилотных академических исследований новых клеточных препаратов.

Целью данной статьи является анализ проведенных клинических исследований применения клеточной терапии для лечения КИНК при СД для оценки данного метода лечения в долгосрочной перспективе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа публикаций был проведен поиск в электронных базах данных PubMed, SCOPUS, ClinicalTrials и ScienceDirect с целью выявления опубликованных данных клинических испытаний, научных исследований и обзорных статей, посвященных применению стромальных и мононуклеарных клеток для лечения КИНК. В результате поиска было получено 489 результатов. Из них было исключено 65 незавершенных исследований. В результате прочтения заголовков и аннотаций из 424 статей было отобрано 51 исследование. Из них после полного прочтения по различным причинам (неподходящий диагноз, неподходящая модель проведения исследования, неподходящий состав клеточного препарата и др.) было исключено 29 исследований. Оставшиеся 22 клинических исследования были включены в данный обзор.

Механизм отбора публикаций для включения в обзор представлен на рис. 1.

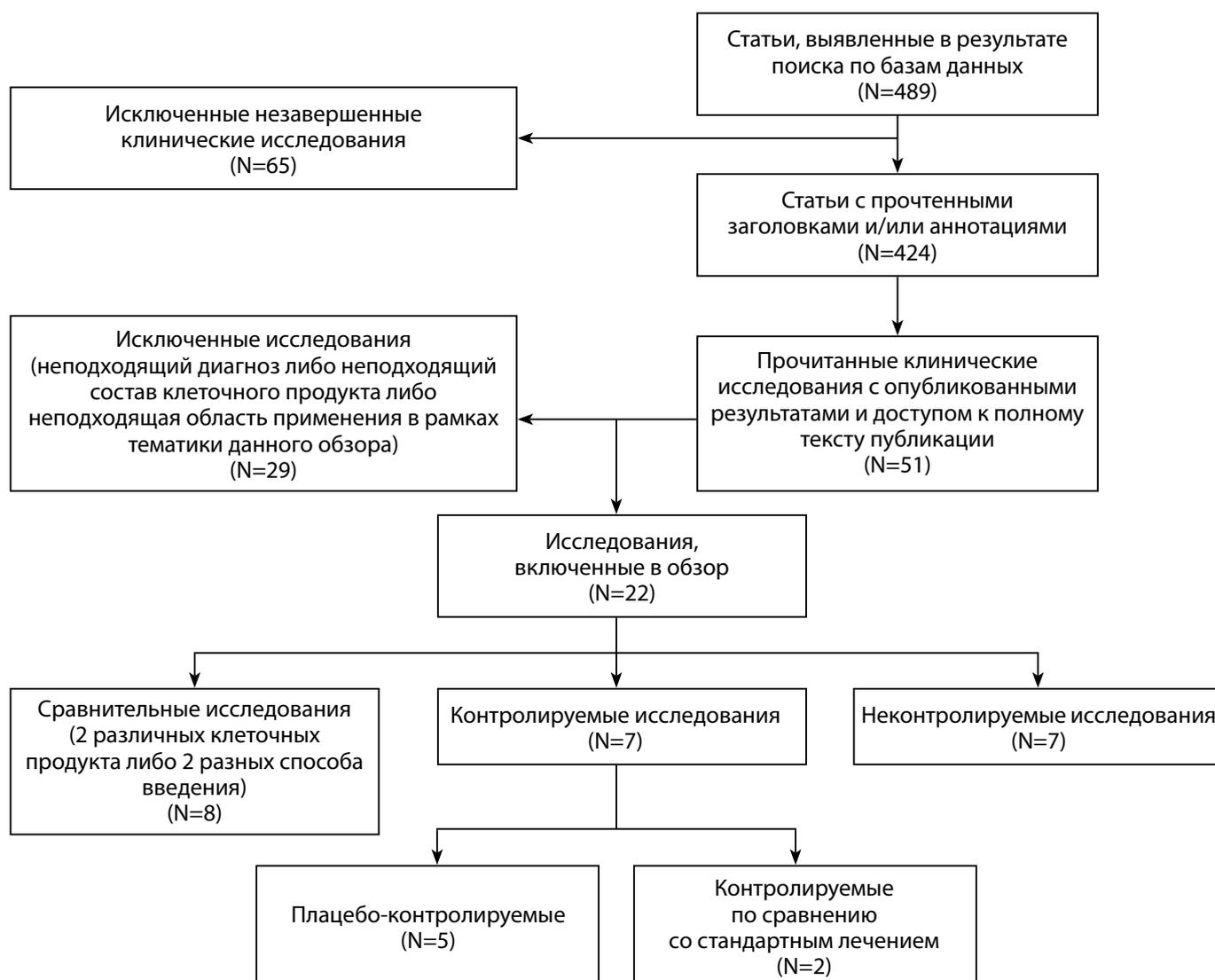


Рисунок 1. Блок-схема отбора статей для дальнейшего анализа.

Данные о проведенных клинических исследованиях с использованием клеточной терапии представлены в табл. 1 (Приложение 1) [21–40].

ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех обозреваемых исследованиях применение клеточных препаратов было эффективно, что подтверждается улучшением таких инструментальных показателей, как лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), транскутанная оксиметрия (TcO_2), а также увеличением выживаемости пациентов и уменьшением количества ампутаций и летальных исходов на фоне групп контроля, получавших плацебо либо терапию в соответствии со стандартами лечения.

Увеличение ЛПИ у пациентов отмечено в 8 исследованиях, в 1 исследовании у части пациентов наблюдалось снижение ЛПИ, в 2 исследованиях наблюдалось увеличение ЛПИ в исследуемой группе на фоне отсутствия изменений в группе плацебо за весь период наблюдений. Общее улучшение показателей TcO_2 у пациентов отмечено в 10 исследованиях.

В половине работ (11 из 22) в группах исследования отмечена значительная роль клеточных препаратов в ранозаживлении: в большинстве исследований количество пациентов с полным или частичным заживлением язвенных дефектов составило от 60 до 100% [21–23, 25, 29, 31, 37–39], в то время как в контрольных группах за тот же период наблюдений данные показатели варьировали от 0 до 13% [30–31, 36].

В обозреваемых исследованиях также отмечено снижение выраженности болевого синдрома в пораженных конечностях у 70–100% пациентов в группах исследования [25, 31–32, 37–38, 40].

При сравнении общей выживаемости и количества ампутаций у пациентов, получавших клеточные препараты, частота ампутаций и летальных исходов в среднем оказалась на 10% ниже по сравнению с контрольными группами [30, 36]. Количество ампутаций и летальных исходов в группах исследования составило от 0 до 40% в течение всего периода наблюдения (в разных исследованиях от 6 месяцев до 10 лет) [27, 29–30, 32–34, 36–37, 39].

Согласно проанализированным данным, а также проведенным ранее исследованиям [41], эффективность клеточной терапии может быть выявлена как за короткий промежуток времени после применения клеточного продукта, так и в долгосрочной перспективе. Однако в исследованиях с длительным периодом наблюдения было установлено, что однократного введения клеточного препарата может быть недостаточно для поддержания достигнутых улучшений кровоснабжения пораженной конечности в течение длительного времени [32, 34, 38–39].

В большинстве исследований (17 из 22) в качестве оценки результата лечения была выбрана выживаемость пациентов за период наблюдений, наличие ампутаций и динамика изменения язвенных дефектов. Эти исходы, на наш взгляд, являются одними из наиболее важных для оценки эффективности клеточных препаратов.

В 14 из 22 исследований в качестве критерия включения пациентов была установлена невозможность проведения реваскуляризации, что в очередной раз

подчеркивает важность поиска нехирургических методов лечения данной категории пациентов с КИНК и, на наш взгляд, является одним из основных показаний для применения клеточной терапии. В качестве показаний к применению клеточных препаратов также следует рассматривать наличие длительно незаживающих язвенных дефектов [12, 17].

В некоторых исследованиях были использованы лабораторные маркеры в качестве конечных точек из-за легкости в получении результатов за довольно короткий промежуток наблюдений [42], однако данные исходы не всегда коррелируют с общим состоянием и исходами лечения пациентов. Поэтому, на наш взгляд, для более точной оценки безопасности и эффективности клеточных препаратов необходимо расширить спектр оцениваемых показателей.

В обозреваемых сравнительных исследованиях не было получено статистически значимых различий в исходах у пациентов в зависимости от способа введения препарата [28–29]. В связи с этим мы полагаем, что внутримышечный способ введения стромальных клеток является предпочтительным по сравнению с внутриа-териальным введением, ввиду большей безопасности и меньшего риска развития нежелательных реакций.

Всего в трех исследованиях [24, 25, 28] большое внимание уделялось оценке развития у пациентов коллатерального кровотока и неангиогенеза. В то же время инструментальные методы исследования, на наш взгляд, являются важным аспектом в динамическом наблюдении данной категории пациентов. Одним из таких методов может стать оценка транскутанной оксиметрии в динамике, также возможно применение дополнительных методов визуализации [43–45]. Для дополнительной оценки объемной скорости кровотока можно рассмотреть возможность проведения КТ-ангиографии нижних конечностей [24] либо аналогичные методы визуализации коллатерального кровотока у исследуемых групп пациентов.

Имеющиеся результаты доказательной медицины свидетельствуют о безопасности, минимальном количестве осложнений и нежелательных явлений и эффективности клеточной терапии [46–47], что открывает новые возможности для дальнейшего исследования данного метода лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клеточные технологии могут стать перспективным направлением в лечении пациентов с СД и КИНК в случаях, когда традиционные методы восстановления кровотока имеют ограничения. Проанализированные данные позволяют утверждать о безопасности и эффективности применения клеточной терапии у пациентов с КИНК при СД. На сегодняшний день в мире зарегистрировано 2 препарата для лечения ран и КИНК у больных СД, а также проводится ряд регистрационных исследований в этом направлении. Однако необходимы дальнейшие исследования в более крупных когортах для подтверждения этих данных и проверки этого метода лечения у других пациентов. Тем не менее описанные результаты являются примером успешного ведения пациентов с КИНК в долгосрочной перспективе и имеют большое клиническое значение, поскольку

спасение конечностей, снижение смертности и улучшение качества жизни являются основной целью лечения нейроишемической формы СДС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научных цен-

тров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития от 20 апреля 2022 г. № 075-15-2022-310.

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

ПРИЛОЖЕНИЕ №1.

Таблица 1. Обзор клинических исследований с применением клеточных препаратов при КИНК и СД

№	Пациенты (Ds, N)	Критерии включения, сроки проведения исследования	Тип клеток, методы введения, дозировка	Результаты	NCT/ DOI
1 [21]	КИНК N=24	1) Установленный диагноз КИНК. 2) ЛПИ <0,60. 3) Наличие как минимум одного язвенного дефекта. 4) Компенсация СД. Сроки проведения: 2018–2023 гг.	Stempeucel® (MSC) В/м введение в икроножную мышцу и вокруг язвенного дефекта Дозировка: 2 млн клеток/кг массы тела	За 1 год наблюдений: • 23 язвы (82,1%) зажили полностью, • 4 язвы (14,3%) зажили частично. ($p<0,0001$). Среднее систолическое давление в лодыжке увеличилось с 61 мм рт. ст. на исходном уровне до 81 мм рт. ст. через 1 мес, 89 мм рт. ст. через 3 мес, 94 мм рт. ст. через 6 мес и 95 мм рт. ст. через 12 мес. ($p<0,0001$). Среднее значение ЛПИ увеличилось с 0,47 мм рт. ст. на исходном уровне до 0,61 мм рт. ст. через 1 мес, 0,67 мм рт. ст. через 3 мес, 0,70 мм рт. ст. через 6 мес и 0,73 мм рт. ст. через 12 мес. ($p<0,0001$)	DOI: 10.1186/s13287-023-03292-w
2	КИНК N=153	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. 3) ЛПИ $\leq 0,6$, или $TcPO_2 \leq 50$ мм рт. ст. Сроки проведения: 2010–2020 гг.	сBMA В/м введение в пораженную конечность Точная дозировка клеток не указана	За 1 год наблюдений: • исследуемая группа — 20,2% высоких ампутаций или летальных исходов (24/119); • группа контроля (плацебо) — 30,6% (11/36). За 5 лет наблюдений: • исследуемая группа — 30,3% высоких ампутаций или летальных исходов (36/119); • группа контроля (плацебо) — 44,4% (16/36)	01049919
3	СД 2 типа N=16	1) Наличие СД2 (HbA_{1c} менее 7,0%). 2) Наличие эндотелиальной дисфункции. Сроки проведения: 2017–2020 гг.	MSC В/в введение Дозировка: 20 или 100 млн клеток	За 1 год наблюдений: • 100% выживаемость без ампутаций. Уровень колониеобразующих единиц эндотелиальных прогениторных клеток (EPC-CFU) возрос с 2.06–3.13 до 6.89–8.83	02886884
4 [22]	КИНК СД2 N=41	1) Установленный диагноз КИНК и СД2. 2) ЛПИ от 0,30 до 0,60. 3) Наличие как минимум одного язвенного дефекта. Сроки проведения: 2009–2011 гг.	BMMSCs BMMNCs В/м введение Дозировка: 0,5–2,0 мл клеточного концентрата	За 6 мес наблюдений: • в группе BMMSC — увеличение среднего ЛПИ с 0,55 до 0,72; увеличение TcO_2 с 45 до 66 мм рт. ст.; 100% заживлений язвенных дефектов за 8 недель ($p<0,05$); • в группе BMMNC — увеличение среднего ЛПИ с 0,55 до 0,63; увеличение TcO_2 с 45 до 60 мм рт. ст.; 100% заживлений язвенных дефектов за 12 недель ($p<0,05$); • в группе плацебо — отсутствие увеличения среднего ЛПИ (0,55); отсутствие увеличения TcO_2 ; 80% заживлений язвенных дефектов за 24 недели ($p<0,05$)	00955669 DOI: 10.1016/j.diabres.2010.12.010
5 [23]	КИНК N=20	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. 3) ЛПИ $\leq 0,6$, или $TcPO_2 \leq 60$ мм рт. ст. 4) Компенсация СД. Сроки проведения: 2009–2013 гг.	BM-MSCs В/м введение Дозировка: 200 млн клеток.	За 6 мес наблюдений в исследуемой группе отмечено значительное увеличение уровня ЛПИ (с 0,55 до 0,78) по сравнению с группой плацебо (0,60–0,60). ($p=0,0018$). За 2 года наблюдений отмечено 100% уменьшения в размерах либо полного заживления язвенных дефектов в обеих группах	00883870 DOI: 10.1186/1479-5876-11-143
6 [24]	КИНК СД N=20	1) Установленный диагноз КИНК и СД. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. Сроки проведения: 2007–2011 гг.	BMMNC В/а введение Дозировка: 100–400 млн клеток	За 3 мес наблюдений: • по данным ангиографии у всех пациентов отмечена значительная неоваскуляризация с развитием коллатерального кровообращения в пораженной области. Также отмечено увеличение среднего ЛПИ с $0,46 \pm 0,19$ до $0,70 \pm 0,23$ ($p<0,01$)	00872326 DOI: 10.3727/096368910X0177

Продолжение таблицы 1

№	Пациенты (Ds, N)	Критерии включения, сроки проведения исследования	Тип клеток, методы введения, дозировка	Результаты	NCT/ DOI
7 [25]	КИНК N=11	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. Сроки проведения: 2021–2023 гг.	P-MSCs В/м в два этапа с интервалом в 8 недель Дозировка: 20 или 60 млн клеток	За 6 мес наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> полный цикл наблюдений завершили 8 пациентов; 100% пациентов (8/8) отмечали уменьшение болевого синдрома; у 75% пациентов (6/8) увеличена дистанция безболевого ходьбы; у 62,5% пациентов (5/8) отмечено увеличение ЛПИ; у 25% (2/8) отмечено снижение ЛПИ; у 87,5% пациентов (7/8) отмечено заживление трофических язв и некротических дефектов. Также описано увеличение коллатерального кровотока за счет неоангиогенеза у всех пациентов ($p < 0,0001$)	DOI: 10.1186/s13287-023-03390-9
8 [26]	КИНК N=9	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. 3) Предполагаемая продолжительность жизни >6 мес. Сроки проведения: 2013–2020 гг.	BM-MSCs 20 в/м инъекций по 0,5 мл Дозировка: 20, 40 или 80 млн клеток	За 1 год наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> у 4/9 пациентов удалось достичь полного заживления язвенного дефекта (у 3 из них — без дальнейших ампутаций); у 3/9 пациентов не удалось адекватно оценить результаты лечения в связи с выявленными аномальными кариотипами в мезенхимальных стромальных клетках 	DOI: 10.1016/j.jcyt.2020.02.007
9 [27]	КИНК N=60	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. Сроки проведения: 2008–2012 гг.	BMA В/а введение в два этапа с интервалом 45 дней Дозировка: 100 мл аспириата костного мозга	За 1 год наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> лазерная доплеровская базальная оксигенация: T0 — $65,095 \pm 53,3$ против T12 — $205,03 \pm 114,39$; TcPO₂: T0 — $26,96 \pm 15,83$ против T12 — $36,13 \pm 22,47$ мм рт.ст. ($p=0,008$) За рассматриваемый период произошло 8 высоких ампутаций (16,6%) и 4 смерти (8,3%)	DOI: 10.5966/sctm.2012-0021
10 [28]	КИНК N=41	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. 3) ЛПИ $\leq 0,4$, или TcPO ₂ ≤ 30 мм рт. ст. Сроки проведения: 2009–2012 гг.	BMCs 21 пациент — в/м введение; 20 пациентов — в/а введение Дозировка: 40 мл клеточного концентрата	За 6 мес наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> в обеих группах было отмечено значимое увеличение уровня TcPO₂ (с 15 ± 10 мм рт. ст. до 29 ± 13 мм рт. ст.) ($p < 0,001$). По данным цифровой субтракционной ангиографии, не было выявлено заметного развития новых коллатеральных сосудов через 6 мес по сравнению с исходными ангиограммами	DOI: 10.3727/096368912X636948
11 [29]	КИНК N=62	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. Сроки проведения: 2012–2016 гг.	BMCs 32 пациента — в/м введение; 30 пациентов — в/а введение Дозировка: 40 мл клеточного концентрата	За 1 год наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> 7/62 (11%) летальных исходов; 39/62 (63%) сохранения конечности без ампутации; 33/55 (60%) случаев заживления язвенных дефектов. Также отмечено увеличение уровня TcPO ₂ с исходных 16 ± 10 до 27 ± 14 ($p < 0,001$)	DOI: 10.1186/s13287-016-0379-z
12 [30]	КИНК N=59	1) Установленный диагноз КИНК. Сроки проведения: 2007–2011 гг.	BMCs В/м введение Дозировка: 136 ± 41 млн клеток	За 1 год наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> исследуемая группа (32 пациента, завершивших цикл наблюдений) — 6 высоких ампутаций (19%); 1 летальный исход (3%); 6 случаев ухудшения/появления новых язвенных дефектов (19%); 31% полного заживления язвенных дефектов ($p=0,038$); группа контроля (14 пациентов, завершивших полный цикл наблюдений) — 6 высоких ампутаций (43%); 1 летальный исход (7%); 6 случаев ухудшения/появления новых язвенных дефектов (43%); 13% полного заживления язвенных дефектов ($p=0,038$) 	DOI: 10.1016/j.jvs.2011.04.006

Продолжение таблицы 1

№	Пациенты (Ds, N)	Критерии включения, сроки проведения исследования	Тип клеток, методы введения, дозировка	Результаты	NCT/ DOI
13 [31]	КИНК СД N=24	1) Установленный диагноз КИНК и СД. Сроки проведения: 2019–2022 гг.	auto-BM-MNC Allo-WJ-MSCs В/м введение Дозировка: auto-BM-MNC — 15 инъекций по 7,197±2,984 млн клеток Allo-WJ-MSCs — 15 инъекций по 1,333 млн клеток	За 1 год наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> заживление язвенных дефектов — различия между auto-BM-MNC и Allo-WJ-MSCs по сравнению с группой плацебо (90,74±20,70% против 92,68±16,76% против 2±4,47% соответственно); TcPO₂ — различия между auto-BM-MNC и Allo-WJ-MSCs по сравнению с группой плацебо (47,50±15,02 мм рт. ст. против 65±13,21 мм рт. ст. против 1,88±4,37 мм рт. ст. соответственно). Дистанция безболевого ходьбы — различия между группами auto-BM-MNC и Allo-WJ-MSCs по сравнению с группой плацебо (850±1061 м против 306±225 м против 3,75±7,44 м соответственно) (<i>p</i><0,05) 	05631444 DOI: 10.1186/s13287-023-03427-z
14 [32]	КИНК СД2 N=41	1) Установленный диагноз КИНК и СД2. 2) ЛПИ от 0,30 до 0,60. 3) Наличие как минимум одного язвенного дефекта. Сроки проведения: 2009–2019 гг.	BMMSCs BMMNCs В/м введение Дозировка: 0,5–2,0 мл клеточного концентрата	Спустя 6 месяцев наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> количество ампутаций: 7 (23,3%) в группе BMMSC, 8 (26,7%) — в группе BMMNC и 15 (50,0%) — в контрольной группе (<i>p</i><0,05); частота рецидивов язвы в группе BMMSC была значительно ниже, чем в контрольной группе в течение 3–6 мес после заживления язвы (спустя 3 мес: 0/11 в группе BMMSC против 6/16 в контрольной группе; спустя 6 мес: 3/11 в группе BMMSC против 11/16 в контрольной группе) (<i>p</i><0,05) <p>Однако многие оцениваемые показатели (боли в покое, времена безболевого ходьбы, ЛПИ, TcO₂ и ангиографические показатели), также демонстрировавшие положительную динамику в течение первых 6–9 мес наблюдений, по итогам 3 лет наблюдений вернулись на уровень исходных значений (<i>p</i><0,05)</p>	DOI: 10.1177/0963689719835177
15 [33]	КИНК N=40	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. Сроки проведения: 2007–2017 гг.	BM-CTPs PB-CTPs В/м введение Дозировка: 30 в/м инъекций по 1 мл клеточного концентрата в каждой	За 6 мес наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> группа BM-CTP — 40% высоких ампутаций или летальных исходов (8/20); Группа PB-CTPs — 30% (6/20) (<i>p</i><0,05); в группе PB-CTP удалось добиться повышения TcPO₂ в 2 раза по сравнению с группой BM-CTP, где не было отмечено статистически значимых изменений (<i>p</i><0,05) 	00533104 DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.10.013
16 [34]	КИНК N=50	1) Установленный диагноз КИНК. Сроки проведения: 2007–2019 гг.	BM-MNCs В/м введение Дозировка: 0,5 мл клеточного концентрата	За 10 лет наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> общая выживаемость без ампутаций составила 73,0% через 5 лет и 70,4% через 10 лет у пациентов из группы BM-MNC 	DOI: 10.1038/s41598-019-44176-5
17 [35]	КИНК N=148	1) Установленный диагноз КИНК. Сроки проведения: 2009–2021 гг.	PBMNCs PCCs В/м введение Дозировка: 0,5 мл клеточного концентрата	За 1 год наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> исследуемая группа — 12,2% рецидивов КИНК или выявлений новых поражений конечностей (18/148) (<i>p</i><0,04) 	DOI: 10.1093/stcltm/szac017
18 [36]	КИНК N=58	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. Сроки проведения: 2008–2011 гг.	BM-MNCs В/м введение Дозировка: 50–120 мл клеточного концентрата	За 6 мес наблюдений: <ul style="list-style-type: none"> исследуемая группа — 5/19 (26%) язв зажили полностью или частично; группа контроля (плацебо) — 0/17 (0%) язв зажили полностью или частично (<i>p</i><0,05); исследуемая группа — 3/29 (10%) высоких ампутаций; группа контроля (плацебо) — 5/29 (17%) высоких ампутаций (<i>p</i><0,05) 	DOI: 10.6002/ect.2012.0129

Продолжение таблицы 1

№	Пациенты (Ds, N)	Критерии включения, сроки проведения исследования	Тип клеток, методы введения, дозировка	Результаты	NCT/ DOI
19 [37]	КИНК СД N=50	1) Установленный диагноз КИНК и СД. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. 3) $TcPO_2 < 0,60$ мм рт. ст. Сроки проведения: 2018–2021 гг.	PB-MNCs В/м введение Дозировка: концентрат из 120 мл периферической крови	За 1 год наблюдений: • у 60% пациентов (30/50) отмечено уменьшение или полное заживление язвенного дефекта; • 16 пациентов (32%) погибло, 8 пациентов (16%) перенесло высокую ампутацию; • 16 (47% от выживших) полностью вылечились без высокой ампутации, 26 (88,5% от выживших) отмечали уменьшение или исчезновение болей и улучшение качества жизни ($p < 0,0001$)	DOI: 10.1186/s12933-022-01629-y
20 [38]	КИНК N=160	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. 3) Наличие язвенного дефекта, не заживающего после как минимум 1 месяца активного лечения. Сроки проведения: 2009–2019 гг.	PBMNCs PCCs В/м введение Дозировка: 0,5 мл клеточного концентрата	За 5 лет наблюдений: • у 100% пациентов (47/47, завершивших 5-летний цикл), отмечено полное заживление язвенных дефектов; • у 98% пациентов (47/48, завершивших 5-летний цикл) отмечено улучшение состояния конечности (по классификации Резерфорда 0–3). Также в обеих исследуемых группах отмечено прогрессивное улучшение ЛПИ и $TcPO_2$ ($p < 0,01$)	DOI: 10.1186/s13287-020-01981-4
21 [39]	КИНК N=52	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. Сроки проведения: 2014–2019 гг.	PBMNCs PCCs В/м введение Дозировка: 0,5 мл клеточного концентрата	За 3 года наблюдений: • группа PBMNC — 4/25 (16%) ампутаций, 0% летальных исходов, 21/24 (87,5%) случаев заживления язвенных дефектов. ($p < 0,05$); • группа PCC — 8/25 (32%) ампутаций, 2/25 (8%) летальных исхода, 22/24 (91,7%) случаев заживления язвенных дефектов ($p < 0,05$). Спустя 2 года от начала исследования в группе PBMNC отмечено значимое увеличение ЛПИ на фоне группы PCC, однако спустя 3 года от начала исследований показатели ЛПИ в обеих группах оказались сопоставимы ($p < 0,05$). В обеих исследуемых группах за первый год наблюдений отмечено увеличение $TcPO_2$, однако спустя 3 года наблюдений показатели мало отличались от исходных значений ($p < 0,05$)	DOI: 10.1002/scm.20-0033
22 [40]	КИНК N=50	1) Установленный диагноз КИНК. 2) Невозможность проведения реваскуляризации. 3) ЛПИ $\leq 0,4$, $TcPO_2 \leq 30$ мм рт. ст. 4) Наличие как минимум одного язвенного дефекта или гангрены. Сроки проведения: 2016–2017 гг.	BM-MNC 25 пациентов — в/м введение; 25 пациентов — в/а введение Дозировка: 40 мл концентрата костного мозга	За 6 мес наблюдений: • в обеих группах было отмечено значимое увеличение уровня $TcPO_2$ (с 16 ± 10 мм рт. ст. до 29 ± 14 мм рт. ст.), уменьшение симптомов по шкале боли 0–10 (с $4,4 \pm 2,4$ до $1,6 \pm 1,6$) ($p < 0,05$)	DOI: 10.1186/s13287-017-0622-2

Аббревиатуры: КИНК — критическая ишемия нижних конечностей; СД — сахарный диабет; Ds — диагноз; N — количество пациентов, включенных в исследование; в/м — внутримышечно; в/а — внутриартериально; в/в — внутривенно; MSC — мезенхимальные стромальные клетки; ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; $TcPO_2$ — транскутанное напряжение кислорода; сВМА — концентрированный аспират костного мозга; BMMSCs — мезенхимальные стромальные клетки костного мозга; BMMNCs — мононуклеарные клетки, полученные из костного мозга; P-MSCs — мезенхимальные стромальные клетки, полученные из плацентарной ткани; BMCs — клетки костного мозга; WJ-MSCs — мезенхимальные стромальные клетки, полученные из желе Вартона; BM-CTPs — клеточные продукты, полученные из костного мозга; PB-CTPs — клеточные продукты, полученные из периферической крови; PCCs — очищенные CD34+ клетки; PBMNCs — мононуклеарные клетки, полученные из периферической крови; EPC-CFU — колониеобразующие единицы эндотелиальных прогениторных клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Бондаренко О.Н., и др. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — №1. — С. 74-80. [Galstyan GR, Tokmakova AYu, Bondarenko ON, et al. Arterial diseases of lower extremities in diabetic patients: current state and prospects of therapy. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):74-80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6253>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под ред/ И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 1-157. [Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12042>
4. Spiliopoulos S, Festas G, Paraskevopoulos I, et al. Overcoming ischemia in the diabetic foot: Minimally invasive treatment options. *World J Diabetes*. 2021;12(12):2011-2026. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv12.i12.2011>
5. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Особенности клинического течения критической ишемии нижних конечностей и роль эндоваскулярной реваскуляризации у больных сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №3. — С. 57-69. [Bondarenko ON, Galstyan GR, Dedov II. The clinical course of critical limb ischaemia and the role of endovascular revascularisation in patients with diabetes. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):57-69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015357-69>
6. Горбачева А.М., Абдульвапова З.Н., Галстян Г.Р., и др. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения критической ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №5. — С. 28-29. [Gorbacheva AM, Abdulvapova ZN, Galstyan GR, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia after endovascular therapy. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(5):28-29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662528-29>
7. Аюбова Н.Л., Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., и др. Особенности поражения артерий нижних конечностей и клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей и хронической болезнью почек // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №4. — С. 85-94. [Ayubova NL, Bondarenko ON, Galstyan GR, et al. Clinical outcomes of lower limb peripheral vascular disease after endovascular intervention in patients with diabetes mellitus, critical limb ischemia and chronic kidney disease. *Diabetes mellitus*. 2013;16(4):85-94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2013485-94>
8. Jeyaraman M, Nagarajan S, Maffulli N, et al. Stem Cell Therapy in Critical Limb Ischemia. *Cureus*. 2023;15(7):e41772. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.41772>
9. Spreen MI, Gremmels H, Teraa M, et al. Diabetes Is Associated With Decreased Limb Survival in Patients With Critical Limb Ischemia: Pooled Data From Two Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2058-2064. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0850>
10. Высокие ампутации нижних конечностей при гангрене. Российский консенсус // *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. — 2020. — Т. 7. — №4. — С. 6-55. [High lower limb amputations in gangren. Russian Consensus. *Wounds and wound infections. The prof. B.M. Kostyuchenok journal*. 2020;7(4):6-55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2020-7-4-6-55>
11. RuemenapfG, Morbach S, Sigl M. Therapeutic Alternatives in Diabetic Foot Patients without an Option for Revascularization: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11082155>
12. Shi H, Yuan X, Fan W, Yang X, Liu G. Stem Cell Therapy for Diabetic Foot: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Adv Wound Care*. 2024;13(5):201-216. doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2023.0136>
13. Lozano Navarro LV, Chen X, Giratá Viviescas LT, et al. Mesenchymal stem cells for critical limb ischemia: their function, mechanism, and therapeutic potential. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):345. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03043-3>
14. Zhi K, Gao Z, Bai J, et al. Application of adipose-derived stem cells in critical limb ischemia. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014;19(5):768-76. doi: <https://doi.org/10.2741/4243>
15. Teraa M, Gremmels H, Wijnand JGJ, Verhaar MC. Cell Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia: Current Evidence and Future Directions. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(12):842-846. doi: <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0025>
16. Beegle JR, Magner NL, Kalomoiris S, et al. Preclinical evaluation of mesenchymal stem cells overexpressing VEGF to treat critical limb ischemia. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2016;3:16053. doi: <https://doi.org/10.1038/mtrm.2016.53>
17. Maksimova N, Krashenninnikov M, Zhang Y, et al. Early passage autologous mesenchymal stromal cells accelerate diabetic wound re-epithelialization: A clinical case study. *Cytotherapy*. 2017;19(12):1548-1550. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.08.017>
18. Krasilnikova OA, Baranovskii DS, Lyundup AV, et al. Stem and Somatic Cell Monotherapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Review of Clinical Studies and Mechanisms of Action. *Stem Cell Rev Rep*. 2022;18(6):1974-1985. doi: <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10379-z>
19. Soria-Juan B, Escacena N, Capilla-González V, et al. Cost-Effective, Safe, and Personalized Cell Therapy for Critical Limb Ischemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Immunol*. 2019;10:1151. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01151>
20. Niebergall-Roth E, Frank NY, Ganss C, et al. Skin-Derived ABCB5+ Mesenchymal Stem Cells for High-Medical-Need Inflammatory Diseases: From Discovery to Entering Clinical Routine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(1):66. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24010066>
21. Gupta PK, Shivashankar P, Rajkumar M, et al. Label extension, single-arm, phase III study shows efficacy and safety of stempeuce[®] in patients with critical limb ischemia due to atherosclerotic peripheral arterial disease. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):60. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03292-w>
22. Lu D, Chen B, Liang Z, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(1):26-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.12.010>
23. Gupta PK, Chullikana A, Parakh R, et al. A double blind randomized placebo controlled phase I/II study assessing the safety and efficacy of allogeneic bone marrow derived mesenchymal stem cell in critical limb ischemia. *J Transl Med*. 2013;1:143. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-143>
24. Ruiz-Salmeron R, de la Cuesta-Diaz A, Constantino-Bermejo M, et al. Angiographic demonstration of neoangiogenesis after intra-arterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischemia. *Cell Transplant*. 2011;20(10):1629-39. doi: <https://doi.org/10.3727/096368910X0177>
25. Shirbaghaee Z, Heidari Keshel S, Rasouli M, et al. Report of a phase 1 clinical trial for safety assessment of human placental mesenchymal stem cells therapy in patients with critical limb ischemia (CLI). *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):174. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03390-9>
26. Mohamed SA, Howard L, McInerney V, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stromal cell therapy for «no-option» critical limb ischemia is limited by karyotype abnormalities. *Cytotherapy*. 2020;22(6):313-321. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.02.007>
27. Schiavetta A, Maione C, Botti C, et al. A phase II trial of autologous transplantation of bone marrow stem cells for critical limb ischemia: results of the Naples and Pietra Ligure Evaluation of Stem Cells study. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1(7):572-8. doi: <https://doi.org/10.5966/sctm.2012-0021>
28. Klepanec A, Mistrik M, Altaner C, et al. No difference in intra-arterial and intramuscular delivery of autologous bone marrow cells in patients with advanced critical limb ischemia. *Cell Transplant*. 2012;21(9):1909-18. doi: <https://doi.org/10.3727/096368912X636948>

29. Madaric J, Klepanec A, Valachovicova M, et al. Characteristics of responders to autologous bone marrow cell therapy for no-option critical limb ischemia. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):116. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0379-z>
30. Powell RJ, Comerota AJ, Berceli SA, et al. Interim analysis results from the RESTORE-CLI, a randomized, double-blind multicenter phase II trial comparing expanded autologous bone marrow-derived tissue repair cells and placebo in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011;54(4):1032-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.04.006>
31. Arango-Rodríguez ML, Mateus LC, Sossa CL, et al. novel therapeutic management for diabetes patients with chronic limb-threatening ischemia: comparison of autologous bone marrow mononuclear cells versus allogenic Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):221. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03427-z>
32. Lu D, Jiang Y, Deng W, et al. Long-Term Outcomes of BMMSC Compared with BMMNC for Treatment of Critical Limb Ischemia and Foot Ulcer in Patients with Diabetes. *Cell Transplant.* 2019;28(5):645-652. doi: <https://doi.org/10.1177/0963689719835177>
33. Tournois C, Pignon B, Sevestre MA, et al. Cell therapy in critical limb ischemia: A comprehensive analysis of two cell therapy products. *Cytotherapy.* 2017;19(2):299-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2016.10.013>
34. Yusoff FM, Kajikawa M, Matsui S, et al. Review of the Long-term Effects of Autologous Bone-Marrow Mononuclear Cell Implantation on Clinical Outcomes in Patients with Critical Limb Ischemia. *Sci Rep.* 2019;9(1):7711. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44176-5>
35. Liu H, Fang Y, Pan T, et al. Autologous Stem Cells Transplantation for No-Option Angiitis-Induced Critical Limb Ischemia: Recurrence and New Lesion. *Stem Cells Transl Med.* 2022;11(5):504-512. doi: <https://doi.org/10.1093/stcltm/szac017>
36. Li M, Zhou H, Jin X, et al. Autologous bone marrow mononuclear cells transplant in patients with critical leg ischemia: preliminary clinical results. *Exp Clin Transplant.* 2013;11(5):435-9. doi: <https://doi.org/10.6002/ect.2012.0129>
37. Panunzi A, Madotto F, Sangalli E, et al. Results of a prospective observational study of autologous peripheral blood mononuclear cell therapy for no-option critical limb-threatening ischemia and severe diabetic foot ulcers. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):196. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01629-y>
38. Fang G, Jiang X, Fang Y, et al. Autologous peripheral blood-derived stem cells transplantation for treatment of no-option angiitis-induced critical limb ischemia: 10-year management experience. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):458. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01981-4>
39. Liu H, Pan T, Fang Y, et al. Three-year outcomes of peripheral blood mononuclear cells vs purified CD34⁺ cells in the treatment of angiitis-induced no-option critical limb ischemia and a cost-effectiveness assessment: A randomized single-blinded noninferiority trial. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(5):647-659. doi: <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0033>
40. Madaric J, Valachovicova M, Paulis L, et al. Improvement in asymmetric dimethylarginine and oxidative stress in patients with limb salvage after autologous mononuclear stem cell application for critical limb ischemia. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):165. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0622-2>
41. Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous Cell Therapy for Peripheral Arterial Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Nonrandomized, and Noncontrolled Studies. *Circ Res.* 2017;120(8):1326-1340. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309045>
42. Benoit E, O'Donnell TF, Patel AN. Safety and efficacy of autologous cell therapy in critical limb ischemia: a systematic review. *Cell Transplant.* 2013;22(3):545-62. doi: <https://doi.org/10.3727/096368912X636777>
43. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Дооперационная визуализация периферических артерий с применением ультразвукового дуплексного сканирования у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // *Сахарный диабет.* — 2013. — Т. 16. — №2. — С. 52-61. [Bondarenko ON, Ayubova NL, Galstyan GR, Dedov II. Preoperative visualization of peripheral arteries with duplex ultrasonography in patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia. *Diabetes mellitus.* 2013;16(2):52-61. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3756>
44. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Транскутанная оксиметрия в динамическом наблюдении за пациентами с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // *Сахарный диабет.* — 2013. — Т. 16. — №1. — С. 33-42. [Bondarenko ON, Ayubova NL, Galstyan GR, Dedov II. Transcutaneous oximetry monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus and critical limb ischemia. *Diabetes mellitus.* 2013;16(1):33-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3594>
45. Джемиллова З.Н., Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р. Диагностическое значение лодыжечной пиковой систолической скорости кровотока у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей. // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 131-140. [Dzhemilova ZN, Bondarenko ON, Galstyan GR. Diagnostic value of ankle peak systolic velocity in diabetic patients with critical limb ischemia. *Diabetes mellitus.* 2019;22(2):131-140. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9776>
46. Jaluvka F, Ichnat P, Madaric J, et al. Current Status of Cell-Based Therapy in Patients with Critical Limb Ischemia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):8999. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21238999>
47. Beltrán-Camacho L, Rojas-Torres M, Durán-Ruiz MC. Current Status of Angiogenic Cell Therapy and Related Strategies Applied in Critical Limb Ischemia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2335. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052335>

Рукопись получена: 02.07.2024. Одобрена к публикации: 15.7.2024. Опубликовано online: 30.08.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Чуган Глеб Сергеевич [Gleb S. Chugan, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7476-0318>; e-mail: Dkice@mail.ru

Людуп Алексей Валерьевич, к.м.н. [Alexey V. Lyundup, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0102-5491>; SPIN-код: 4954-3004; e-mail: lyundup2020@gmail.com

Бондаренко Ольга Николаевна, к.м.н. [Olga N. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6542-6155>; SPIN-код: 1393-1018; e-mail: olgafoot@mail.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:

Чуган Г.С., Людуп А.В., Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р. Применение клеточных препаратов для лечения критической ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: обзор литературы // *Проблемы эндокринологии.* — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13481>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chugan GS, Lyundup AV, Bondarenko ON, Galstyan GR. The application of cell products for the treatment of critical limb ischemia in patients with diabetes mellitus: a review of the literature. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(4):4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13481>

ГИПОФИЗИТ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ИСХОДОМ В СТОЙКИЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ



© Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, С.Ю. Воротникова, А.А. Вознесенская*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Аутоиммунный/лимфоцитарный гипофизит является одной из редких причин развития центрального несахарного диабета у взрослых пациентов и наиболее часто встречается среди женщин во втором или третьем триместрах беременности.

В многочисленных исследованиях показано, что лимфоцитарный гипофизит характеризуется весьма вариабельной клинической картиной с развитием неврологической симптоматики, нарушений со стороны зрения и гипопитуитаризма с частичным или полным выпадением функций гипофиза, а также рядом особенностей при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Изолированный лимфоцитарный инфундибулонейрогипофизит встречается значительно реже и затрагивает заднюю долю и ножку гипофиза с клинической картиной несахарного диабета.

В приведенном клиническом случае описывается развитие гипофизита у беременной пациентки с преимущественным поражением задней доли гипофиза и исходом в несахарный диабет, сохраняющимся через 6 лет после беременности и родов.

В статье рассмотрены аспекты дифференциальной диагностики несахарного диабета у беременных, а также особенности инструментальной диагностики и подходов к лечению гипофизита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *центральный несахарный диабет; беременность; лимфоцитарный гипофизит.*

HYPOPHISITIS IN PREGNANT WOMEN WITH PERSISTENT DIABETES INSIPIDUS IN THE OUTCOME

© Larisa K. Dzeranova, Ekaterina A. Pigarova, Svetlana Yu. Vorotnikova, Anastasia A. Voznesenskaya*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Autoimmune/lymphocytic hypophysitis is one of the rare causes of central diabetes insipidus in adults and is most common among women in the second or third trimester of pregnancy. Numerous studies have shown that lymphocytic hypophysitis is characterized by a very variable clinical signs with the development of neurological symptoms, visual disturbances and hypopituitarism with partial or complete loss of pituitary function, as well as a number of features in magnetic resonance imaging (MRI). Isolated lymphocytic indibuloneurohypophysitis occurs in fewer cases and involves the posterior lobe and stalk of the pituitary gland with a clinical presentation of diabetes insipidus. The above clinical case describes the development of hypophysitis in a pregnant woman with a predominant lesion of the posterior pituitary gland and an outcome in diabetes insipidus, which persists 6 years after pregnancy and childbirth. In the article some aspects of the differential diagnosis of diabetes insipidus in pregnant women, as well as instrumental diagnosis and treatment approaches of hypophysitis are discussed.

KEYWORDS: *central diabetes insipidus; pregnancy; lymphocytic hypophysitis.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несахарный диабет (НД) во время беременности представляет собой относительно редкое состояние с распространенностью примерно 2–6 случаев на 100 000 беременных пациенток [1].

Известно, что несахарный диабет у беременных может развиваться в результате повышения активности фермента вазопрессиназы, секретируемой плацентой, и в таком случае носит название гестационного несахарного диабета, и несколько реже может быть следствием различных патологических процессов в головном мозге (центральный несахарный диабет, ЦНД) или резистентности почек к действию вазопрессина (нефрогенный несахарный диабет) [2].

Отдельный интерес представляют случаи развития центрального несахарного диабета у беременных на фоне аутоиммунного (лимфоцитарного) гипофизита,

как правило, характеризующегося частичным или полным выпадением функций адено- и/или нейрогипофиза, а также рядом неврологических и офтальмологических нарушений [3].

В приведенном клиническом случае описывается развитие гипофизита у беременной пациентки с преимущественным поражением задней доли гипофиза и исходом в несахарный диабет, сохраняющимся через 6 лет после беременности и родов. Данный клинический пример интересен тем, что в большинстве описанных ранее случаев гипофизита у беременных отмечалось стойкое нарушение функции аденогипофиза или обеих долей гипофиза [4–8], в то время как изолированное поражение задней доли с развитием инфундибулонейрогипофизита и, как следствие, несахарного диабета, встречалось значительно реже [9, 10]. Данное обстоятельство требует большей осведомленности о возможных клинических,



лабораторных и инструментальных признаках гипофизита и подходах к его лечению среди эндокринологов, акушеров-гинекологов.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка У., 26 лет, впервые обратилась в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2017 г. на сроке 20–21 неделя беременности с жалобами на выраженную жажду с потреблением до 6,0–6,5 л жидкости в сутки, учащенное обильное мочеиспускание с выделением до 6,0 л жидкости в сутки, никтурию.

Из анамнеза известно, что с 14-й недели беременности пациентку стали беспокоить выраженные головные

боли по типу «обруча» с ощущением «пульсации в глазнице справа», по рекомендации невролога получала терапию триптанами, на фоне чего болевой синдром кратковременно купировался. Через некоторое время пациентка отметила появление отека век справа, при осмотре офтальмологом выявлено снижение остроты зрения на правый глаз, сужение полей зрения биназально.

В рамках обследования по поводу головных болей и нарушения полей зрения на 17–18 неделе беременности пациентке выполнена МРТ головного мозга без контрастного усиления, по результатам которой выявлены признаки аденомы гипофиза размерами 10x15x20 мм с супраселлярным ростом и умеренной компрессией хиазмы, нейрогипофиз не дифференцировался (рис. 1, 2).

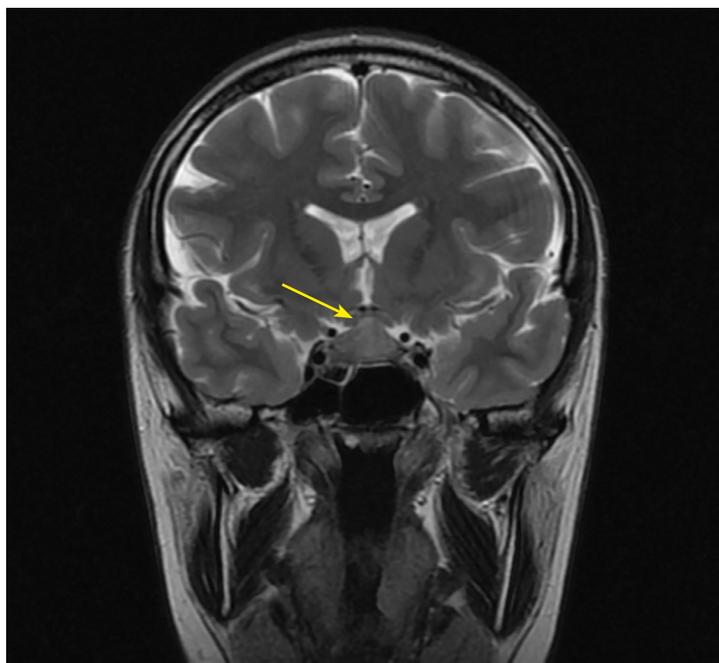


Рисунок 1. МРТ головы без контрастного усиления, T2-взвешенное изображение, коронарная (фронтальная) проекция. МР-картина «аденомы» гипофиза размерами 10x15x20 мм с супраселлярным ростом и умеренной компрессией хиазмы (изменения указаны стрелкой).

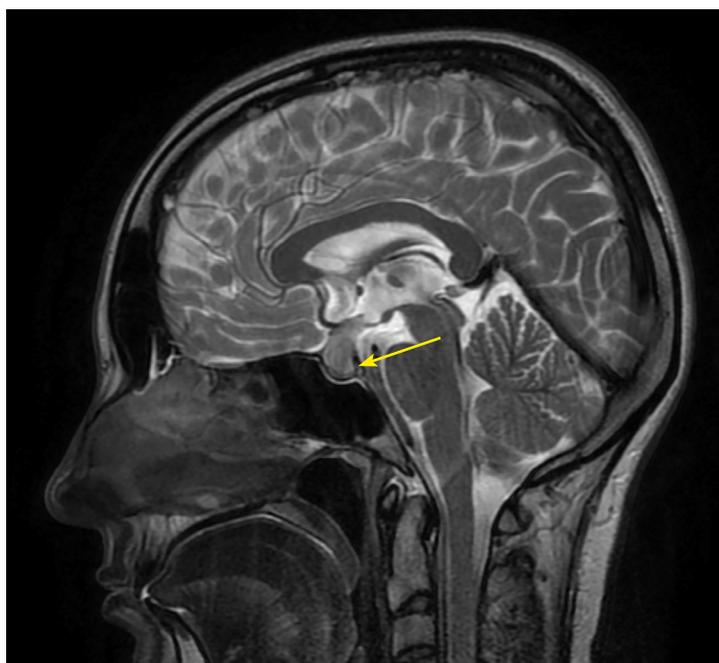


Рисунок 2. МРТ головы без контрастного усиления, T2-взвешенное изображение, сагиттальная проекция. Нейрогипофиз не дифференцируется (изменения указаны стрелкой).

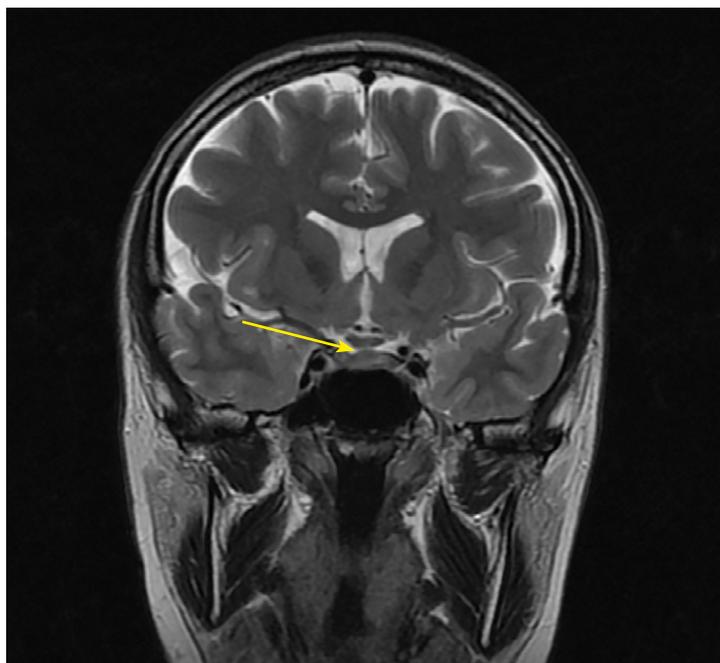


Рисунок 3. МРТ головы без контрастного усиления, T2-взвешенное изображение, коронарная (фронтальная) проекция. Сохраняется утолщение ножки гипофиза (изменения указаны стрелкой).

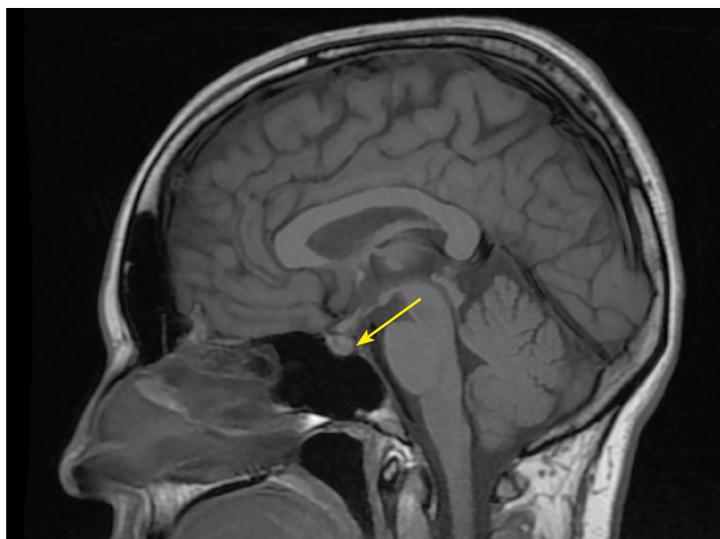


Рисунок 4. МРТ головы без контрастного усиления, T1-взвешенное изображение, сагиттальная проекция. Нейрогипофиз не дифференцируется (изменения указаны стрелкой).

В связи с сохраняющимися головными болями и отеком век справа пациентка самостоятельно инициировала терапию дексаметазоном внутримышечно по 4–8 мг 1 раз в 3 дня с 19–20 недели беременности. Лечение дексаметазоном сопровождалось уменьшением отека век, улучшением зрения, купированием головных болей. При повторном осмотре офтальмологом через несколько недель офтальмологических нарушений не выявлено.

На сроке 18–19 недель беременности пациентка впервые отметила повышенную жажду и частое обильное мочеиспускание. Проводилось исключение сахарного диабета (СД), при обследовании пациентки на 18-й неделе беременности уровень гликемии натощак составил менее 5,1 ммоль/л. В общем анализе мочи выявлена низкая относительная плотность (1000 г/мл). В это же время по результатам гормонального исследования нельзя было исключить развитие вторичного гипотиреоза и вторичного гипокортицизма: ТТГ — 0,022 мЕд/л (0,4–4,0), Т4 свободный (свТ4) — 9,12 пмоль/л (9,0–19,0), кортизол

утром — 39 нмоль/л (101–535), по результатам анализов пациентка к врачу не обращалась.

При первом обращении в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (20–21 неделя беременности) повторно проведенное гормональное исследование не выявило признаков вторичного гипотиреоза и гипокортицизма: ТТГ — 1,89 мЕд/л (0,4–4,0), свТ4 — 12,9 пмоль/л (11,5–22,7), АКТГ утром — 14,2 пг/мл (0,0–46,0), кортизол утром — 564 нмоль/л (101–535), при этом относительная плотность мочи оставалась низкой — 1000 г/мл. По результатам перорального глюкозотолерантного теста, проведенного на 24 неделе беременности, данных за нарушение углеводного обмена получено не было.

На фоне продолжающейся терапии дексаметазоном, по данным МРТ головного мозга, отмечался регресс изменений хиазмально-селлярной области с утолщением воронки гипофиза, отсутствием сигнала от нейрогипофиза (рис. 3, 4).

С учетом характерной МР-картины, анамнеза и сохраняющихся жалоб пациентки на повышенную жажду и обильное, частое мочеиспускание состояние расценено как гипопизит с развитием несахарного диабета. Рекомендован прием подъязычных таблеток десмопрессина по 30 мкг 2 раза в сутки, на фоне чего пациентка отметила значительное улучшение самочувствия с нормализацией объема потребляемой жидкости и режима мочеиспускания. В дальнейшем самостоятельно уменьшила дозу десмопрессина до 15 мкг 2 раза в сутки.

На 35–36 неделе начались преждевременные роды, с учетом рекомендаций нейрохирурга родоразрешение проведено путем кесарева сечения, родился мальчик, 7/7 баллов по шкале Апгар, весом 2120 г, длиной тела — 42 см. При первом осмотре отмечены признаки

недоношенности, показатели дыхания и сердцебиения — в пределах нормы. В раннем неонатальном периоде отмечалось развитие гипогликемии у ребенка (клинически — вялость движений, слабый сосательный рефлекс), вероятнее всего, вследствие самостоятельно продолженной пациенткой терапии дексаметазоном (внутримышечные инъекции) вплоть до родоразрешения, а также недоношенной беременности. Проводилось внутривенное введение 5-процентного раствора глюкозы. Лактация прервана вскоре после родоразрешения по инициативе пациентки агонистами дофамина, регулярный менструальный цикл восстановился через месяц после родов и сохраняется в настоящее время.

Пациентка повторно обратилась в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» через 6 лет после родов в июне 2023 г. на фоне терапии десмопрессинем 15 мкг 2 раза

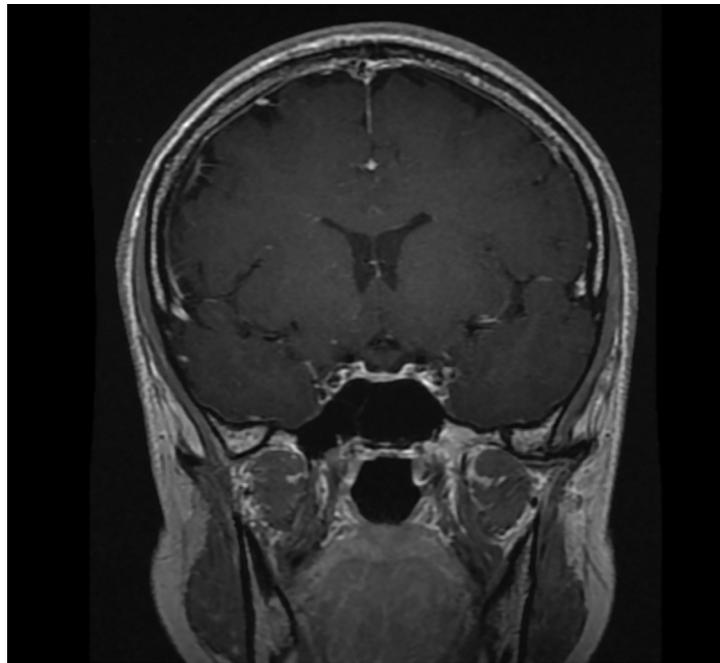


Рисунок 5. МРТ головы с контрастным усилением, T1-взвешенное изображение, коронарная (фронтальная) проекция. МР-картина частично «пустого» турецкого седла.

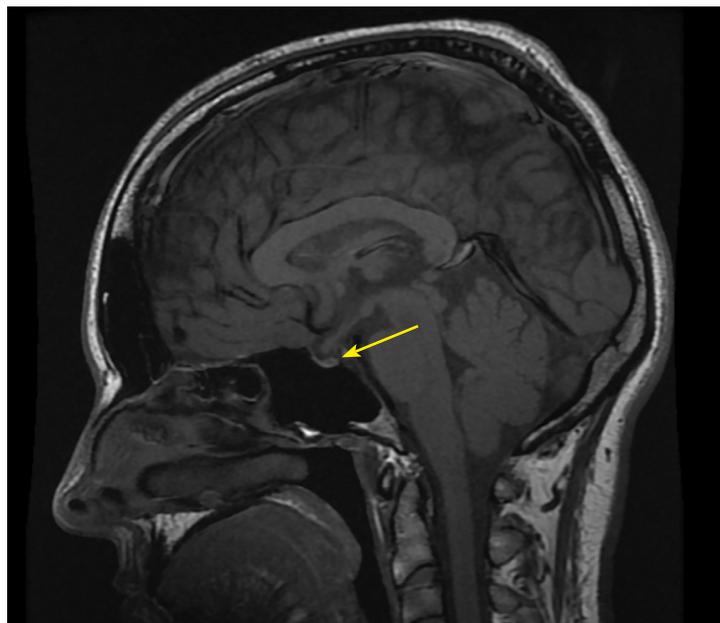


Рисунок 6. МРТ головы с контрастным усилением, T1-взвешенное изображение, сагиттальная проекция. МР-картина частично «пустого» турецкого седла. Отсутствие сигнала от нейрогипофиза (изменения указаны стрелкой).

в сутки для подтверждения наличия НД, исключения гипопитуитаризма и коррекции терапии.

В ходе обследования на фоне пропуска приема вечерней дозы десмопрессина и ограничения приема жидкости с 21:00 ч. в анализах крови утром отмечалась гипернатриемия (натрий крови — 148,4 ммоль/л (136,0–145,0 ммоль/л), повышенная осмоляльность плазмы — 302 мОсмоль/кг (280–300 мОсмоль/кг) при низкой осмоляльности мочи — 302 мОсмоль/кг (300–1200 мОсмоль/кг), что подтвердило наличие ЦНД, терапия десмопрессином была возобновлена.

Вторичная надпочечниковая недостаточность (кортизол утром — 663 нмоль/л (171–536), АКТГ утром — 78 пг/мл) и вторичный гипотиреоз (свТ4 — 12,3 пмоль/л (9–19), ТТГ — 0,83 мМЕ/л (0,25–3,5) были исключены.

По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением: МР-картина частично «пустого» турецкого седла, отсутствие сигнала от нейрогипофиза. Таким образом, подтвержден центральный генез сохраняющегося несахарного диабета (рис. 5, 6).

Кроме того, дополнительное обследование пациентки через 6 лет после родов позволило своевременно выявить злокачественное новообразование щитовидной железы (папиллярный рак, классический подтип, pT1bN0M0) и провести хирургическое лечение в объеме правосторонней гемитиреоидэктомии.

Таким образом, по результатам обследования установлен диагноз:

«Центральный несахарный диабет в исходе гипопизита, ассоциированного с беременностью от 2017 г., медикаментозная компенсация. Состояние после правосторонней гемитиреоидэктомии по поводу аденокарциномы правой доли щитовидной железы pT1bN0M0. Левосторонний узловой зоб 0 степени (ВОЗ)».

В связи с удовлетворительным самочувствием пациентки на фоне приема десмопрессина 15 мкг 2 раза в сутки рекомендовано продолжить терапию в прежней дозе с соблюдением адекватного питьевого режима. Пациентка выписана под динамическое наблюдение эндокринологом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 1942 г. H. Blotner и P. Kunkel описали некоторые из самых ранних случаев несахарного диабета во время беременности, включая сообщения, предположительно относящиеся к 1790-м годам [11]. Десятилетия наблюдений показали, что существует множество причин развития НД во время беременности. Как было указано ранее, НД во время гестации часто развивается в результате повышения активности вазопрессиназы, секретируемой плацентой, и в таком случае носит название гестационного несахарного диабета, но также может быть следствием различных патологических процессов в головном мозге (центральный несахарный диабет) или резистентности почек к действию вазопрессина (нефрогенный несахарный диабет) [2].

Гестационный НД беременных (ГНД), также называемый транзиторным НД, является наиболее распространенным типом НД в этой группе пациенток [12]. Обычно при ГНД характерные симптомы (полиурия, полидипсия) отмечаются уже в первом триместре, но чаще достигают пика в конце второго или третьего триместра

беременности по мере созревания и увеличения массы плаценты. Патогенез ГНД обусловлен повышением уровня плацентарной вазопрессиназы, что приводит к снижению циркулирующего вазопрессина (антидиуретический гормон, АДГ) на 80–85% [13], развитию НД с характерным разрешением всех симптомов вскоре после родоразрешения [14]. Помимо повышенной активности вазопрессиназы, физиологическая гипертрофия и гиперплазия передней доли гипофиза при беременности могут приводить к компрессии задней доли гипофиза и снижению уровня АДГ. Кроме того, при поражении печени, в ряде случаев осложняющем течение беременности (например, острая жировая дистрофия печени, HELLP-синдром), нарушение печеночной дезактивации вазопрессиназы также приводит к снижению уровня АДГ [15].

Тем не менее стоит отметить, что ГНД встречается достаточно редко и требует проведения дифференциальной диагностики с другими причинами НД у беременных [16].

Так, центральный НД (ЦНД) при беременности развивается в результате недостаточного синтеза и/или высвобождения АДГ и может манифестировать во время беременности за счет повышенной потребности в АДГ. В то время как ГНД обычно клинически проявляется только во 2-м и 3-м триместрах, когда уровни плацентарной вазопрессиназы достигают пика, ЦНД следует заподозрить, когда признаки и симптомы НД появляются на более ранних сроках беременности [1]. Причины ЦНД во время беременности могут быть разными, от генетических синдромов (например, синдром Вольфрама) до приобретенных форм (черепно-мозговая травма, хирургическое вмешательство, аутоиммунные (лимфоцитарный гипопизит), инфильтративные, опухолевые и инфекционные процессы в гипофизе и гипоталамусе) [17]. В редких случаях выявляется и послеродовой НД в рамках синдрома Шиена, связанного с ишемическими процессами в гиперплазированной гипофизе на фоне кровопотери в родах [18].

Нефрогенный НД (ННД) при беременности обусловлен нечувствительностью почек к действию АДГ и так же, как ЦНД, может манифестировать во время беременности за счет повышенной потребности в АДГ. В основе ННД могут лежать генетические и приобретенные причины. Так, например, X-сцепленная рецессивная мутация гена *AVPR2* на хромосоме Xq28 составляет 90% наследственного нефрогенного несахарного диабета [19]. Клиническая картина у женщин может варьировать от бессимптомного носительства мутации до субклинического НД. Другие наследственные и приобретенные заболевания почек также могут привести к манифестации нефрогенного НД во время беременности [1, 20].

Подходы к лечению гестационного и центрального несахарного диабета у беременных существенно не различаются и предполагают терапию препаратами десмопрессина (устойчивого к действию вазопрессиназы в отличие от эндогенного вазопрессина). В то же время терапия нефрогенного НД у беременных обычно заключается в поиске и устранении причины НД [1].

В контексте вышеописанного случая с учетом достаточно характерной клинической картины и данных анамнеза, ответа на лечение глюкокортикоидами и десмопрессином, а также специфических изменений

на МР-изображениях, вероятнее всего, имел место ЦНД в исходе аутоиммунного гипофизита.

Гипофизит — это редкое заболевание гипофиза, характеризующееся неопухоловой инфильтрацией его ткани, увеличением объема, приводящее к нарушению его функций. Распространенность гипофизита оценивается как 1 новый случай на 7–9 млн населения в год [21]. Выделяют первичную (вследствие аутоиммунного воспаления гипофиза) и вторичную (вследствие системных заболеваний или применения лекарственных средств) формы гипофизита [22].

Аутоиммунный гипофизит, как одна из форм заболевания, характеризуется инфильтрацией ткани гипофиза лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами, макрофагами и нейтрофилами, что приводит к фиброзной дистрофии железистой паренхимы и сопровождается гипофизарной дисфункцией различной степени [23].

Развитие аутоиммунного гипофизита во многих случаях ассоциировано с беременностью и родами, причем особенно характерно появление клинических симптомов во 2-м или 3-м триместре беременности или в первые 2 месяца после родов, однако потенциально лимфоцитарный гипофизит может манифестировать на любом сроке беременности [3].

Наиболее распространенной формой аутоиммунного гипофизита является лимфоцитарный гипофизит [24]. Долгое время термины аутоиммунный и лимфоцитарный гипофизит считались синонимами [25]. Однако с увеличением информации о гистологических различиях при гипофизите выяснилось, что лимфоцитарный гипофизит на самом деле представляет собой лишь одну из разновидностей аутоиммунного. К другим вариантам относятся гранулематозный, ксантоматозный, некротический, IgG4-опосредованный и медикаментозный гипофизит [24]. Поскольку подавляющее большинство случаев аутоиммунного гипофизита составляет именно лимфоцитарный, довольно часто в литературе взаимозаменяемо упоминаются эти два термина [25].

Гипофизит может поражать переднюю долю (аденогипофизит, 65% всех случаев) с выпадением ее тропных функций, заднюю долю и ножку гипофиза (инфундибулонейрогипофизит, 10% случаев) или вовлекать в патологический процесс весь гипофиз (пангипофизит, 25% случаев). В связи с этим клиническая картина лимфоцитарного гипофизита весьма вариабельна [3]. E. Thodou и соавт. в 1995 г. описали 16 пациентов с лимфоцитарным гипофизитом, причем в 63% случаев отмечали дисфункцию передней доли гипофиза, у 56% наблюдаемых — нарушение полей зрения и головные боли (как следствие масс-эффекта), у 38% — гиперпролактинемия, а у 19% пациентов — развитие НД [26]. По данным другого исследования, проведенного с участием 492 пациентов, различные проявления масс-эффекта (головные боли или нарушения зрения, парезы III, IV или VI пар черепных нервов) встречались наиболее часто (58%), также отмечались симптомы гипопитуитаризма (44%), при этом НД выявлялся в 31% случаев, а гиперпролактинемия — в 18% [27].

В рамках гипопитуитаризма при лимфоцитарном аденогипофизите, согласно данным литературы, наиболее часто выявляется дефицит АКТГ, за которым следуют вы-

падение секреции ТТГ, гонадотропных гормонов и пролактина [3].

Как было сказано ранее, лимфоцитарный инфундибулонейрогипофизит затрагивает преимущественно заднюю долю и ножку гипофиза, сопровождается клинической картиной НД и встречается значительно реже, чем аденогипофизит [2].

Вероятно, именно эта форма гипофизита наблюдалась у описанной нами пациентки, однако с учетом однократно полученных данных анализов с низким уровнем базального кортизола в крови утром, низконормальным уровнем свТ4 при сниженном уровне ТТГ нельзя исключить вовлечение в патологический процесс (вероятно, в меньшей степени) и аденогипофиза, которое, тем не менее, носило транзиторный характер. Стоит упомянуть о некоторых ограничениях при интерпретации гормональных исследований в данном случае. Снижение уровня ТТГ могло быть следствием перенесенного в первом триместре транзиторного тиреотоксикоза (данные об уровне ТТГ в первом триместре пациентка не предоставила). Однако сохраняющаяся к 18–19 неделе беременности снижение уровня ТТГ, особенно с учетом низконормального уровня свТ4, все же заставляет в первую очередь думать о развившемся вторичном гипотиреозе. Несмотря на то, что для беременных пациенток не разработаны референсные интервалы по базальному уровню кортизола, его существенно сниженный уровень (39,0 нмоль/л) также свидетельствует о вероятном транзиторном вторичном гипокортицизме.

Чаще всего инфундибулонейрогипофизит прогрессирует от воспаления до фиброза и последующей атрофии ткани нейрогипофиза, что в итоге проявляется в виде синдрома «пустого» турецкого седла со стойким гипопитуитаризмом/НД [28].

Характерная МР-картина при гипофизите — симметричное увеличение объема гипофиза (за счет увеличения его размеров), диффузная неоднородность сигнала от ткани аденогипофиза, кистозные изменения структуры передней доли гипофиза разной степени выраженности, а также активное накопление контрастного препарата прилежащей твердой мозговой оболочкой с формированием «дурального хвоста». В ряде случаев могут наблюдаться изменения структуры хиазмы и зрительных трактов (гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-взвешенных изображениях) [22].

При вовлечении в патологический процесс задней доли гипофиза обычно выявляется отек ее ткани, утолщение ножки гипофиза >3 мм на уровне срединного возвышения гипоталамуса, потеря характерного гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза [29]. Известно, что при гипофизите МР-картина часто расценивается как объемное образование гипофиза. A. Gutenberg и соавт. разработали рентгенологическую шкалу, позволяющую отличить аутоиммунный гипофизит от аденом гипофиза, и выделили 8 значимых предикторов, которые позволили бы правильно различать два этих состояния [29]. Появление симптомов на поздних сроках беременности, увеличенный и гомогенный в доконтрастную фазу гипофиз, потеря сигнала от задней доли гипофиза, утолщение ножки гипофиза свидетельствуют в пользу гипофизита [25, 30], однако не всегда эти признаки являются специфическими, и некоторые из них

также могут встречаться при объемных образованиях и инфильтративных процессах хиазмально-селлярной области, что создает определенные диагностические сложности [3]. В представленном нами случае на МР-изображениях первоначально описывалось объемное образование хиазмально-селлярной области, что, как указано выше, может наблюдаться и при гипофизите, но в то же время отмечались характерные для гипофизита признаки (утолщение ножки гипофиза, сохраняющееся отсутствие сигнала от нейрогипофиза).

Биопсия гипофиза является наиболее надежным способом диагностики лимфоцитарного гипофизита, однако этот метод является инвазивным и проводится только в отдельных случаях, когда диагноз сомнителен, и результаты биопсии могут повлиять на тактику лечения [2]. При отсутствии показаний к хирургическому лечению диагностика гипофизита основывается на клинических, лабораторных и рентгенологических данных [22].

Предпринимаются множественные попытки идентифицировать и использовать в практике специфические для аутоиммунного гипофизита антитела в качестве дополнительного диагностического маркера заболевания [3]. Так, в 2015 г. S. Iwata и соавт. [31] и K. Sakurai и соавт. [32] попытались использовать антитела к рабфилину-3А в качестве маркера лимфоцитарного инфундибулонейрогипофизита с развитием НД в третьем триместре беременности. Однако исследование титров антител к рабфилину-3А и других антигипофизарных антител в настоящее время в клинической практике все еще ограничено.

Большинство случаев лимфоцитарного гипофизита являются саморазрешающимися со спонтанным исчезновением офтальмологических и неврологических симптомов, связанных с компрессией структур турецкого седла. В то же время многим пациентам требуется долгосрочная заместительная терапия гипопитуитаризма [33]. Лечение гипофизита преимущественно направлено на замещение утраченных функций гипофиза и/или купирование симптомов масс-эффекта (головная боль, зрительные нарушения, парезы черепных нервов) [25]. Пульс-терапия глюкокортикоидами наиболее часто применяется при гипофизитах с выраженными головными болями, зрительными нарушениями и гипопитуитаризмом, приводя к восстановлению функции передней и задней долей гипофиза, уменьшению отека селлярной области и ножки гипофиза [34]. Другие иммуносупрессоры (ритуксимаб, азатиоприн, метотрексат и циклоспорин А) также в ряде случаев демонстрировали эффективность при гипофизите [24, 35]. Хирургическое лечение обычно рассматривается в тяжелых или опасных для жизни случаях с выраженным нарушением полей зрения, парезом черепных нервов или при отсутствии ответа на медикаментозное лечение [36]. На фоне консервативного лечения восста-

новление функции гипофиза происходит в 27% случаев, а рентгенологическая регрессия отмечается в 46% [3].

Таким образом, в контексте описанного нами случая характерная клиническая картина с офтальмологическими нарушениями, выраженными головными болями, купировавшимися на фоне терапии дексаметазоном, и, конечно, развитие изолированного стойкого НД в совокупности со специфическими МР-изменениями с потерей сигнала от нейрогипофиза позволяют предположить перенесенный во время беременности инфундибуло-нейрогипофизит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеописанный клинический случай демонстрирует редкий вариант развития гипофизита во время беременности с изолированным стойким нарушением функции задней доли гипофиза и развитием ЦНД. Следует помнить о гипофизите как одной из возможных причин гипопитуитаризма у беременных пациенток и во всех случаях исключать дефицит тропных гормонов гипофиза, так как невыявленные вторичная надпочечниковая недостаточность и вторичный гипотиреоз могут угрожать жизни матери и ребенка во время или после родов. Знание особенностей МР-диагностики и подходов к лечению при гипофизите позволяет избежать ненужного в большинстве случаев оперативного лечения по поводу образований гипофиза, что особенно важно при ведении беременных пациенток. Определенные диагностические трудности и небольшая распространенность гипофизита среди беременных требуют высокой осведомленности среди врачей-эндокринологов и акушеров-гинекологов относительно течения, диагностики и лечения данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Обследование и лечение пациентки осуществлялось за счет средств, выделенных по Гранту №121030100034-1 «Эндокринно-опосредованные нарушения осмотического гомеостаза: изучение этиологических и патогенетических факторов, разработка персонализированных подходов дифференциальной диагностики».

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

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ananthakrishnan S. Gestational diabetes insipidus: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(5):101384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101384>
2. Takeda R, Demura M, Sugimura Y, Miyamori I, Konoshita T, Yamamoto H. Pregnancy-associated diabetes insipidus in japan — a review based on quoting from the literatures reported during the period from 1982 to 2019. *Endocr J.* 2021;68(4):375-385. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0745>
3. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA, Koch CA. Primary hypophysitis and other autoimmune disorders of the sellar and suprasellar regions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(4):335-347. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9480-1>

4. Case A, Teratoid A. Neuroendocrinology and Pituitary Neuroendocrinology and Pituitary. 2020;4(May):639-640. doi: <https://doi.org/10.1210/jendo/bvab048>
5. Benabderrahim K. Autoimmune hypophysitis and viral infection in a pregnant woman: A challengeable case. *Pan Afr Med J*. 2020;36:1-5. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.28.22454>
6. Diego E, Ciudin A, Simo-Servat O, Ortiz A, Gutierrez-Carrasquilla L, Mesa J. A Case Report of Lymphocytic Hypophysitis Related to Pregnancy. *Open J Endocr Metab Dis*. 2015;05(12):171-176. doi: <https://doi.org/10.4236/ojemd.2015.512021>
7. Yang JW, Duda B, Wo BL, Bédard MJ, Lavoie HB, Godbout A. A Rare Case of Severe Headache and Sudden-Onset Diabetes Insipidus During Pregnancy: Differential Diagnosis and Management of Lymphocytic Hypophysitis. *AACE Clin Case Reports*. 2016;2(1):30-35. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14590.CR>
8. Biswas M, Thackare H, Jones MK, Bowen-Simpkins P. Lymphocytic hypophysitis and headache in pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2002;109(10):1184-1186. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-0328\(02\)01658-0](https://doi.org/10.1016/S1470-0328(02)01658-0)
9. Kuntal S, Manjambigai S. Lymphocytic hypophysitis in pregnancy leading to diabetes insipidus a rare disease and a diagnostic challenge. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;206(2016):66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.185>
10. Bellastella G, Bizzarro A, Aitella E, et al. Pregnancy may favour the development of severe autoimmune central diabetes insipidus in women with vasopressin cell antibodies: Description of two cases. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):11-17. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0762>
11. Blotner H, Kunkel P. Diabetes Insipidus and pregnancy: report of two cases. *N Engl J Med*. 1942;227:287e92
12. Sainz Bueno JA, Villarejo Ortiz P, Hidalgo Amat J, Caballero Fernández V, Caballero Manzano M, Garrido Teruel R. Transient diabetes insipidus during pregnancy: A clinical case and a review of the syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;118(2):251-254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.04.036>
13. Bellastella A, Bizzarro A, Colella C, Bellastella G, Sinisi AA, De Bellis A. Subclinical diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):471-483. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.11.008>
14. Durr JA, Hoggard JG, Hunt JM, Schrier RW. Diabetes Insipidus in Pregnancy Associated with Abnormally High Circulating Vasopressinase Activity. *N Engl J Med*. 1987;316(17):1070-1074. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm198704233161707>
15. Проект клинических рекомендаций «Несахарный диабет», Российская ассоциация эндокринологов, 2022.
16. Dedov II, Mel'nichenko GA, Pigarova EA, et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults. *Obe Metab*. 2018;15(2):56-71. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET9670>
17. Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3426-3437. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1981>
18. Briet JW. Diabetes insipidus, Sheehan's syndrome and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;77(2):201-203. doi: [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(97\)00272-8](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(97)00272-8)
19. Babey M, Kopp P, Robertson GL. Familial forms of diabetes insipidus: Clinical and molecular characteristics. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(12):701-714. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.100>
20. Araújo AN, Cunha M, Marques T, Bugalho MJGM. Multifactorial diabetes insipidus during pregnancy: A challenging diagnosis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):2020-2022. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238410>
21. Kluczyński Ł, Gilis-Januszewska A, Rogoziński D, Pantofliński J, Hubalewska-Dydejczyk A. Hypophysitis — new insights into diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol*. 2019;70(3):260-269. doi: <https://doi.org/10.5603/ep.a2019.0015>
22. Vorontsov AV, Babaeva DM, Vladimirova VP, et al. Clinical and Radiological Diagnosis of Hypophysitis: a Review of Literature and Own Data. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2022;68(2):16-33. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12777>
23. Woodmansee WW. Pituitary Disorders in Pregnancy. *Neurol Clin*. 2019;37(1):63-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.09.009>
24. Bellastella G, Maiorino MI, Bizzarro A, et al. Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary*. 2016;19(6):625-642. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0736-z>
25. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev*. 2005;26(5):599-614. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2004-0011>
26. Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Ezzat S. Clinical case seminar: lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(8):2302-2311. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.8.762922327>
27. Caturegli P, Lupi I, Landek-Salgado M, Kimura H, Rose NR. Pituitary autoimmunity: 30 years later. *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):631-637. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.04.016>
28. Zainudin S, Hea TB, Laporte J-P, Fang SC. Infundibuloneurohypophysitis as a Cause of Central Diabetes Insipidus in an Indian Woman Two Years Postpartum. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2012;27(1):100-104. doi: <https://doi.org/10.15605/jafes.027.01.17>
29. Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, Rohde V, Caturegli P. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(9):1766-1772. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1714>
30. Leggett DAC, Hill PT, Anderson RJ. "Stalkitis" in a pregnant 32-year-old woman: A rare cause of diabetes insipidus. *Australas Radiol*. 1999;43(1):104-107. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1673.1999.00597.x>
31. Iwama S, Sugimura Y, Kiyota A, et al. Rabphilin-3A as a targeted autoantigen in lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):E946-E954. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4209>
32. Sakurai K, Yamashita R, Niituma S, et al. Usefulness of anti-rabphilin-3A antibodies for diagnosing central diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Endocr J*. 2017;64(6):645-650. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0028>
33. Park SM, Bae JC, Joung JY, et al. Clinical characteristics, management, and outcome of 22 cases of primary hypophysitis. *Endocrinol Metab*. 2014;29(4):470-478. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2014.29.4.470>
34. Kristof RA, Van Roost D, Klingmüller D, Springer W, Schramm J. Lymphocytic hypophysitis: Non-invasive diagnosis and treatment by high dose methylprednisolone pulse therapy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(3):398-402. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.3.398>
35. Angelousi A, Cohen C, Sosa S, et al. Clinical, Endocrine and Imaging Characteristics of Patients with Primary Hypophysitis. *Horm Metab Res*. 2018;50(4):296-302. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0044-101036>
36. Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, et al. Treatment of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3460-3469. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2146>

Рукопись получена: 19.10.2023. Одобрена к публикации: 21.11.2023. Опубликовано online: 30.08.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Вознесенская Анастасия Александровна [Anastasia A. Voznesenskaya, post-graduate student];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8838-8908>; SPIN-код: 9188-7450; e-mail: voznastya1997@yandex.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>;
SPIN-код: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>;
SPIN-код: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Вознесенская А.А. Гипофизит во время беременности с исходом в стойкий несахарный диабет // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 15-23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13384>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Pigarova EA, Vorotnikova SY, Voznesenskaya AA. Hypophysitis in pregnant women with persistent diabetes insipidus in the outcome. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(4):15-23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13384>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЛЮРИГОРМОНАЛЬНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА (СТГ/АКТГ/ ТТГ/ ФСГ/ ЛГ-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ), ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ



© Д.Н. Костылева, П.М. Хандаева*, А.М. Лапшина, Е.Г. Пржиялковская, Ж.Е. Белая, А.Ю. Григорьев, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Согласно многочисленным исследованиям, наиболее часто встречающимися образованиями гипофиза являются пролактиномы, достигая 60% от всех клинически значимых образований, за ними следуют гормонально-неактивные аденомы гипофиза, соматотропиномы, кортикотропиномы и тиреотропиномы. Плюригормональные опухоли встречаются менее чем в 1% случаев всех аденом гипофиза. Наиболее распространенная форма аденом со смешанной секрецией в данной популяции пациентов происходит из клеточной линии Pit-1, такие аденомы продуцируют различные комбинации гормонов: гормон роста (ГР), пролактин (ПРЛ), тиреотропный гормон (ТТГ).

В данной статье представлен пациент, имеющий плюригормональную двухкомпонентную макроаденому гипофиза с редким и исключительным сочетанием секретируемых гормонов: соматотропный гормон (СТГ) / аденокортикотропный гормон (АКТГ) / ТТГ / фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) / лютеинизирующий гормон (ЛГ) с минимальными неспецифическими клиническими проявлениями в виде сахарного диабета и плохо контролируемой артериальной гипертензии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плюригормональная аденома гипофиза; акромегалия; болезнь Иценко-Кушинга; тиреотоксикоз; гиперкортицизм; гонадотропинома; ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза.

CLINICAL CASE OF PLURIHORMONAL PITUITARY ADENOMA (STH/ACTH/TSH/FSH/LH-SECRETING), DIAGNOSTIC PITFALLS

© Darya N. Kostyleva, Patimat M. Khandaeva*, Anastasia M. Lapshina, Elena G. Przhialkovskaya, Zhanna E. Belaya, Andrey Yu. Grigoriev, Galina A. Mel'nichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

According to numerous studies, the most common pituitary tumors are prolactinomas, reaching 60% of all clinically significant adenomas, the next in order are non-functional pituitary adenomas, somatotropinomas, corticotropinomas and thyrotropinomas. Plurigormonal tumors occur in less than 1% of all pituitary adenomas. The most common form of mixed secretion adenoma in this patient population, derived from the Pit-1 cell line, produces various combinations of hormones: growth hormone (GH), prolactin (PRL), thyroid-stimulating hormone (TSH). This article presents a patient with a plurihormonal two-component pituitary macroadenoma with a rare and exceptional combination of secreted hormones — GH / adrenocorticotrophic hormone (ACTH) / TSH / follicle-stimulating hormone (FSH) / luteinizing hormone (LH) with minimal nonspecific clinical manifestations such as diabetes mellitus and poorly controlled arterial hypertension.

KEYWORDS: plurihormonal pituitary adenoma; acromegaly; Cushing's disease; thyrotoxicosis; hypercortisolism; gonadotropin secreting pituitary tumor; TSH-producing pituitary adenoma.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Опухоли гипофиза составляют до 16% всех первичных новообразований головного мозга и являются третьей по распространенности внутричерепной опухолью после глиомы и менингиомы среди взрослого населения [1].

Эпидемиологические исследования показывают увеличение частоты встречаемости аденом гипофиза от 3,9 до 7,4 случая на 100 000 населения в год и распространенности от 76 до 116 случаев на 100 000 населения среди населения в целом, что может быть обусловлено повышением доступности визуализирующих методов исследования. Аденомы гипофиза все чаще выявляются случайно при выполнении МРТ по несвязанным с адено-

мой причинам (заболевания ЛОР-органов, неврологические заболевания, черепно-мозговые травмы).

Среди подтипов нейроэндокринных опухолей передней доли гипофиза, по данным многочисленных эпидемиологических исследований, пролактиномы являются наиболее часто диагностируемыми клинически значимыми аденомами гипофиза, составляя 40–60% от общего числа. За ними в порядке убывания следуют нефункционирующие аденомы гипофиза (30%), соматотропиномы (10–15%), кортикотропиномы (4,0–15%), тиреотропиномы (0,3–2%). Менее чем в 1% случаев встречаются плюригормональные аденомы гипофиза, двойные аденомы гипофиза занимают 0,4%–1,3% [1, 2, 3, 4].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), плюригормональными считаются

аденомы, секретирующие более одного гормона передней доли гипофиза (за исключением СТГ+ПРЛ, ФСГ+ЛГ секретирующих аденом, которые считаются мономорфными) [5]. Низкая частота выявления плюригормональных аденом гипофиза может быть обусловлена сравнительно недавним внедрением в диагностику иммуногистохимического анализа удаленных опухолей хиазмально-селлярной области с определением специфических факторов транскрипции, гормональной экспрессии, частым отсутствием гиперсекреции гормонов передней доли гипофиза, скудными клиническими проявлениями в случаях, когда гиперсекреция выявлена.

Определение иммунофенотипа продемонстрировало, что плюригормональность часто обнаруживается как в гормонально активных, так и в клинически нефункционирующих аденомах гипофиза. В исследовании Pawlikowski M. et al. показано, что более трети (36,1%) исследованных аденом экспрессируют более одного гормона, что чаще всего не сопровождается гиперсекрецией гормонов гипофиза. По данным исследования Ruoyu Shi et al., функционально-активные плюригормональные аденомы как правило клинически проявляются экспрессией какого-либо одного гормона или вовсе протекают бессимптомно. В настоящее время данные о частоте и клинически-значимых проявлениях плюригормональной аденомы гипофиза все еще немногочисленны и противоречивы [1, 5, 6].

В соответствии с классификацией эндокринных опухолей, нейроэндокринные опухоли гипофиза (PitNET), ранее известные как аденомы гипофиза, типизируются с использованием факторов транскрипции гипофиза (Pit-1, TPIT, SF1, GATA3, ER-альфа), гормонов гипофиза и цитокератинов. В новой классификации применяется корреляция морфологических и иммуногистохимических данных с клиническим течением нейроэндокринных новообразований гипофиза [7].

Наиболее распространенная форма аденом со смешанной секрецией происходит из единой клеточной линии Pit-1, такие аденомы продуцируют различные комбинации ГР, ПРЛ, ТТГ. Однако существуют истинные плюригормональные аденомы с необычными гормональными комбинациями, которые связаны с разными клеточными линиями дифференцировки. Семейство Pit-1 является самым сложным из всех и касается дифференцировки соматотрофных, лактотрофных, маммосоматотрофных и тиреотрофных клеток. Для развития гонадотрофных клеток и соответствующих опухолей необходимы такие факторы транскрипции, как SF-1, ER α , для кортикотрофов, дающих начало также плотногранулированным, редкогранулированным кортикотрофным опухолям, — GATA-2, Lhx4, а также TPIT, NeuroD1. Возможность иммуногистохимического определения специфических факторов транскрипции позволяет уточнить клеточные линии дифференцировки в редких плюригормональных аденомах, как, например, в данном случае [7].

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с редкой двухкомпонентной плюригормональной аденомой гипофиза (СТГ/АКТГ/ТТГ/ФСГ/ЛГ-секретирующей) с минимальными клиническими проявлениями. Ранее в литературе не были описаны аденомы с подобным типом секреции гормонов, клинической картиной, особенностями морфологического строения опухоли.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент К., 65 лет, обратился на консультацию к неврологу по месту жительства с жалобами на общую слабость, шаткость, неустойчивость походки, отеки, нарушение координации движений, беспокоящие его в течение трех лет. При МРТ головного мозга выявлено образование интраселлярной области с четкими неровными контурами размерами 14x12x17 мм. В связи с выявлением инциденталомы гипофиза был направлен в «НМИЦ Эндокринологии» Министерства здравоохранения России для обследования и определения дальнейшей тактики лечения.

При физикальном обследовании обращают на себя внимание крупные кисти (рис. 1), других изменений внешности по акромегалоидному типу не выявлено. Сам пациент изменений внешности, увеличения размера стоп и кистей не отмечает. Клинических признаков гиперкортицизма нет. Тестикулы сформированы правильно, нормальных размеров, визуальной патологии не выявлено. Масса тела — 77,0 кг, рост — 174 см, индекс массы тела — 25,4 кг/м². Семейный анамнез неотягощен.

В ходе клинико-лабораторного обследования выявлена множественная гиперсекреция гормонов гипофиза. Гормональное исследование крови представлено в табл. 1.

В связи с повышением уровня свободного тироксина (свТ4) (25,2 пмоль/л) и референсного уровня ТТГ (0,9 мЕд/л) инициирована терапия аналогами соматостатина. На фоне введения октреотида короткого действия 300 мг/сут., в течение трех суток, нормализовался уровень свободной фракции Т4, значительно снизился уровень ТТГ, что свойственно для ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза. Терапия аналогами соматостатина длительного действия продолжена с целью подготовки пациента к хирургическому лечению для достижения стойкого эутиреоза. Результаты исследования — в табл. 2. Также, учитывая повышение уровня СТГ, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), проведена проба с нагрузкой глюкозой (СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста), подавления СТГ достигнуто не было, что свидетельствует в пользу активной стадии акромегалии (табл. 3). Вместе с тем отмечалось повышение кортизола сыворотки вечерней крови и слюны, отсутствие подавления кортизола в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона на фоне референсных значений свободного кортизола суточной мочи.

Таким образом, верифицирована опухоль гипофиза размерами 13x20,5x18 мм с лабораторно плюригормональной секрецией (СТГ/АКТГ/ТТГ-секретирующая) с минимальными клиническими проявлениями: сахарный диабет (СД), артериальная гипертония (АГ). При офтальмологическом осмотре данных за хиазмальный синдром не получено.

С учетом наличия лабораторных признаков гормональной гиперсекреции, в стационаре проведено обследование на предмет наличия осложнений основного заболевания. При оценке углеводного обмена подтвержден СД, выявленный в 2021 г. На фоне получаемой сахароснижающей терапии (дапаглифлозин 10 мг), несмотря на целевой показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — 6,1%, по данным гликемического профиля,



Рисунок 1. Внешний вид пациента.

за период госпитализации наблюдалась вариабельность показателей гликемии от 4,9 до 15,2 ммоль/л. В связи с выявленной кетонурией на фоне приема дапаглифлозина произведена коррекция сахароснижающей терапии: переведен на инсулинотерапию в базис-болюсном режиме. На фоне скорректированной терапии достигнуто снижение вариабельности гликемии в течение суток, тенденция показателей гликемии к целевым (максимальное повышение гликемии до 8,5 ммоль/л). Подтверждена АГ III степени (с достижением оптимального контроля АД на фоне плюрикомпонентной медикаментозной терапии (БРА, БМКК и диуретик)), 2 степени с высоким риском неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Также,

по данным УЗИ щитовидной железы, определялись эхографические признаки двустороннего многоузлового зоба (EU-TIRADS2) с фокальными изменениями в обеих долях на фоне аутоиммунного поражения щитовидной железы. По результатам рентгеновской денситометрии данных за снижение минеральной плотности костей получено не было.

С учетом наличия плюригормональной аденомы гипофиза рекомендована трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия.

16 июня 2022 г. выполнена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. Во время нейрохирургического вмешательства и ревизии турецкого седла

Таблица 1. Результаты анализов на гормоны до и после оперативного вмешательства

	До аденомэктомии	Через 6 месяцев после аденомэктомии	Единицы измерения	Норма
HbA _{1c}	6,1	5,4	%	4–6
Кортизол свободный в слюне вечером	14,7	13,3	нмоль/л	0,5–9,65
Кортизол вечером	622,8	179,8	нмоль/л	64–327
АКТГ утром	37,15	15,18	пг/мл	7,2–63,3
Кортизол утром	680,4	453,1	нмоль/л	171–536
ТТГ	0,99	0,525	мМе/л	0,25–3,5
свТ4	25,21	12,24	пмоль/л	9–19
свТ3	5,61	2,73	пмоль/л	2,6–5,7
ФСГ	-	4,86	Ед/л	1,6–9,7
ЛГ	-	1,86	Ед/л	2,5–11
Тестостерон	9,27	13,9	нмоль/л	11–28,2
Пролактин	112	201,2	мЕД/л	60–355
ИФР-1	488,7	192,1	нг/мл	16–245
СТГ	1,89	2,17	нг/мл	0,02–1,23
Паратгормон	24,42	43,7	пг/мл	15–65
Кортизол утром в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона	680,4	49,26	нмоль/л	Менее 50
Кортизол свободный суточной мочи	279	451,2	нмоль/сут	100–379
СССГ	72,75	-	нмоль/л	20,6–76,7

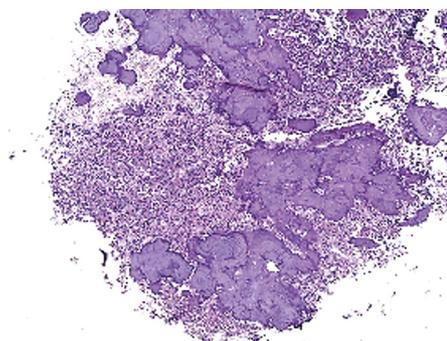
Таблица 2. Результаты анализов на тиреоидные гормоны до и после пробы с аналогами соматостатина

	До проведения пробы	Через трое суток от начала пробы	Единицы измерения	Норма
ТТГ	0,99	0,138<	мМе/л	0,25–3,5
свТ4	25,21	20,7	пмоль/л	9–19
свТ3	5,61	-	пмоль/л	2,6–5,7

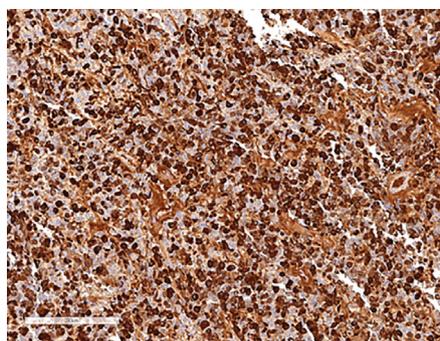
обнаружена опухоль разной плотности с петрификациями. В передней части турецкого седла опухоль умеренно плотной консистенции (не аспирировалась стандартным отсосом) имела петрифицированные фрагменты. Образование удалено при помощи опухолевых кусачек и кюреток. Образцы удаленной опухоли были промаркированы как образец №1. Затем удалена вторая часть опухоли, которая была серого цвета, мягкой консистенции и располагалась в задней части седла — образец №2.

При патоморфологическом исследовании материал представлен опухолью гипофиза различного строения. Образцы ткани №1 содержали опухоль гипофиза солидного строения из клеток с оксифильной и хромофобной цитоплазмой (митозы не определялись) с обширными участками обызвествления. Образцы ткани №2 содержали опухоль преимущественно из хромофобных клеток, формирующих многочисленные периваскулярные псевдорозетки, митозы не обнаружены. По результатам иммуногистохимического исследования в образце №1 обнаружены диффузно расположенные клетки опухоли, позитивные к АКТГ, гормону роста и ТТГ, также в ядрах

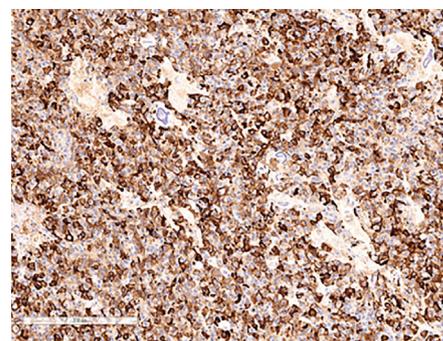
клеток имелась экспрессия соответствующих транскрипционных факторов (TRIT, Pit-1). Экспрессия пролактина, ЛГ и ФСГ, а также эстрогеновых рецепторов альфа (ERα) и SF1 не определялась. В образце №2 выявлен иной иммунофенотип: клетки опухоли были позитивны к ЛГ, ФСГ и SF1 при отсутствии экспрессии АКТГ, гормона роста, пролактина, ТТГ и соответствующих указанной клеточной дифференцировки транскрипционных факторов (TRIT, Pit-1, ERα). Обращает на себя внимание несколько отличающийся уровень пролиферативной активности по данным индекса метки Ki-67: в образце №1 индекс метки составил 1,8%, в образце №2 — 2,8%. Опухоль из двух образцов была иммунопозитивна к низкомолекулярному цитокератину (СAM 5.2). Таким образом, морфологическая картина была интерпретирована как истинная плюригормональная аденома гипофиза, один из компонентов которой представлен кортикотрофными, тирео- и соматотрофными клетками с меньшей пролиферативной активностью. Второй компонент — гонадотрофными клетками с более высокой пролиферативной активностью (рис. 2).

Образец №1

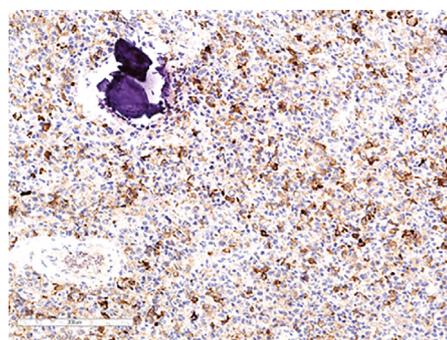
Гематоксилин-эозин



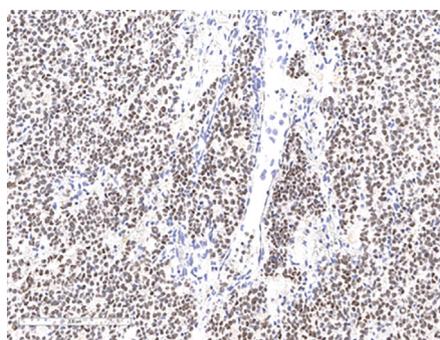
Гормон роста



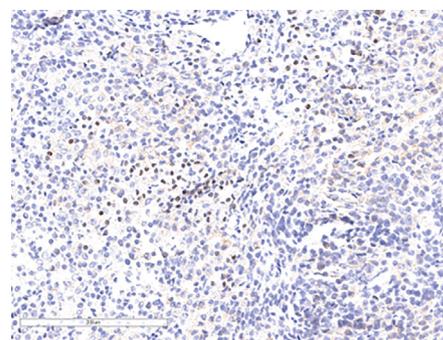
ТТГ



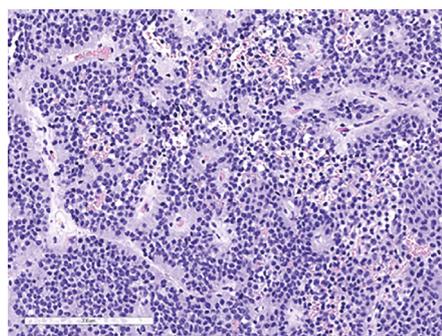
АКТГ



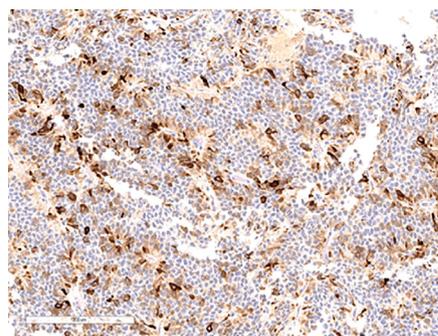
Pit1



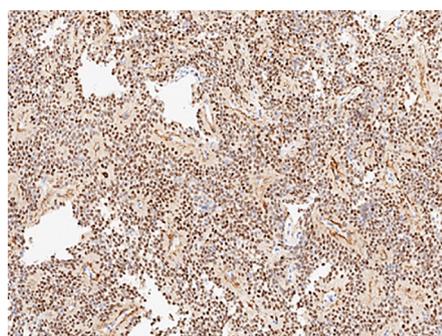
Tpit

Образец №2

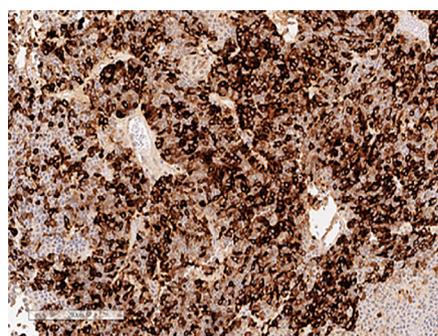
Гематоксилин-эозин



ЛГ



SF1



ФСГ

Рисунок 2. Микроскопическое строение опухоли из разных образцов удаленной ткани.

Плюригормональная аденома гипофиза, один из компонентов которой представлен кортикотрофными, тирео- и соматотрофными клетками с меньшей пролиферативной активностью. Второй компонент — гонадотрофными клетками с более высокой пролиферативной активностью.

Таблица 3. Результаты анализов СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста

	До хирургического лечения	После хирургического лечения	Единицы измерения
СТГ, на 0 минуте	3,07	0,29	нг/мл
СТГ, 30 минут после пробы	1,74	0,33	нг/мл
СТГ, 60 минут после пробы	3,65	0,68	нг/мл
СТГ, 90 минут после пробы	2,17	1,09	нг/мл
СТГ, 120 минут после пробы	1,99	0,60	нг/мл

Послеоперационный период протекал без особенностей, развития осложнений, пациент отмечал улучшение общего состояния, регресс общей слабости, шаткости при походке, отечности лица, нижних конечностей. По результатам лабораторного контроля получены дискордантные данные в отношении персистенции эндогенного гиперкортицизма: отмечается повышение кортизола в вечерней слюне (12,9 нмоль/л (0,5–9,65) при нормализации его уровня в суточной моче (366 нмоль/сут (100–379)). Также наблюдалось подавление СТГ в ходе ОГТТ до 0,2 нг/мл (табл. 3), снижение уровня ТТГ — 0,005 мМЕ/л (0,25–3,5) при нормальных показателях свТ3 и свТ4, что подтверждает достижение послеоперационной ремиссии акромегалии и центрального тиреотоксикоза.

После оперативного лечения, в связи с нормализацией АД, отменена антигипертензивная терапия, учитывая целевые значения гликемии — отменена инсулинотерапия, пациент переведен на пероральную сахароснижающую терапию: метформин 500 мг 2 р/день, вилдаглиптин 50 мг 2 р/день, на фоне чего отмечается целевой гликемический профиль.

В ходе повторной госпитализации в октябре 2022 г., через 6 месяцев после нейрохирургического лечения, по данным клинко-лабораторного исследования, получены данные, свидетельствующие о нормализации секреции гормона роста и ТТГ с сохранением дискордантных показателей в отношении центрального гиперкортицизма: нарушен суточный ритм секреции АКТГ, отмечено повышение кортизола в вечерней слюне и суточной моче, при нормальном показателе кортизола в вечерней крови, положительном ночном подавляющем тесте с 1 мг дексаметазона. Гормональное исследование крови представлено в табл. 2. Выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением, по результатам которой МР-картина соответствует послеоперационным кистозно-фиброзным изменениям (зона измененного сигнала в центральных и левых отделах аденогипофиза размерами 16x13x9 мм). Пациент консультирован нейрохирургом, показания к повторному хирургическому лечению в настоящее время отсутствуют, показано динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика плюригормональных аденом гипофиза на начальном этапе затруднительна. Основная сложность своевременной диагностики может заключаться в отсутствии яркой клинической картины, несмотря на имеющуюся гиперсекрецию гормонов гипофиза [6].

Например, в описанном Felix I. et al. клиническом случае у пациента с двойной макроаденомой гипофиза, положительной на ГР, ТТГ и а-субъединицу, по результатам иммуногистохимического исследования, с повышенным ТТГ при референсных значениях свободных Т3 и Т4 в сыворотке крови, — не отмечалось признаков центрального тиреотоксикоза, а проявления акромегалии были не ярко выражены клинически и биохимически [8]. В проведенном Wang M. et al. сравнительном исследовании, в которое было включено 279 пациентов с соматомаммотропиномами либо чистыми СТГ, ПРЛ продуцирующими аденомами, отмечено, что у пациентов со смешанными аденомами клинические проявления акромегалии были более скудными, также не были выражены сердечно-сосудистые и обменные нарушения [9]. В другом недавно опубликованном систематическом обзоре литературы был проанализирован 21 случай плюригормональных аденом гипофиза со смешанной секрецией АКТГ и ГР, из них в 2 случаях были выражены признаки гиперкортицизма, в 5 — одновременно акромегалии и гиперкортицизма, в 11 — признаки акромегалии. Интересно, что в шести случаях, помимо АКТГ и ГР, наблюдалась секреция ПРЛ [10].

При плюригормональных аденомах гипофиза клиническая картина, обусловленная гиперпродукцией АКТГ, встречается редко, с частотой 3,6% [11]. Это позволяет предположить, что гормоны, выделяемые опухолью, не всегда являются биологически активными или утрачивают свою активность при попадании в кровоток. Интересной также является возможность трансформации гормонально-секретирующей аденомы гипофиза из одного типа секреции в другой, что чаще наблюдается при синдромах множественных эндокринных неоплазий [12].

Определение биологической активности гормонов, выделяемых опухолями данного типа, ранее не исследовалось и может являться перспективным направлением лабораторной диагностики.

Нередко плюригормональные аденомы дебютируют с СД или АГ, что находит подтверждение в описанном клиническом случае и в ряде других [13]. Стоит отметить, что плюригормональные аденомы склонны к агрессивному течению, особенно в случае косекреции АКТГ ввиду высокой частоты рецидивов [5, 14]. В представленном клиническом случае у пациента сохраняется повышение кортизола в вечерней слюне и суточной моче при нормальном показателе кортизола в вечерней крови, положительном ночном подавляющем тесте с 1 мг дексаметазона, что может свидетельствовать о персистенции эндогенного гиперкортицизма. Однако ввиду отсутствия данных о наличии остаточной ткани аденомы по данным

МРТ и клинических проявлениях заболевания, пациенту рекомендован динамический контроль.

При изучении литературы также отмечается, что у пациентов со смешанной секрецией гормонов разных клеточных линий дифференцировки, например АКТГ, ТТГ, СТГ и ФСГ/ЛГ, в большинстве случаев речь идет о аденомах гипофиза с секрецией двух гормонов [6, 15].

Стоит обратить внимание, что в рассматриваемом клиническом случае в ходе хирургического лечения визуально отмечены два компонента с разными морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками, что, вполне вероятно, может говорить о наличии двойной аденомы гипофиза, где одна часть опухоли продуцирует АКТГ, ТТГ и ГР, а вторая — ФСГ и ЛГ; ранее в литературе подобные аденомы гипофиза не были описаны.

Данный клинический случай демонстрирует важность проведения иммуногистохимического исследования послеоперационного материала, что позволяет уточнить характер секреции опухоли, ее гетерогенность, тем самым верифицировать диагноз и определить дальнейшую тактику лечения и динамического наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые нами описан клинический случай пациента с макроаденомой гипофиза с исключительным сочетанием гормональной продукции (СТГ, АКТГ, ТТГ, ФСГ и ЛГ)

при отсутствии тяжелых проявлений акромегалии, болезни Иценко-Кушинга, центрального гипертиреоза.

Описанное наблюдение иллюстрирует необходимость внедрения в рутинную практику иммуногистохимического исследования с определением не только экспрессии всех рекомендованных ВОЗ гормонов, но и транскрипционных факторов, что может увеличить частоту выявления плюригормональных аденом гипофиза, а отсутствие корреляции между экспрессией гормонов гипофиза с их сывороточной концентрацией и выраженностью клинических синдромов может стать стимулом для разработки новых способов диагностики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ 19-15-00398).

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

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- La Rosa S, Uccella S. Pituitary Tumors: Pathology and Genetics. In: *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier; 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65086-9>
- Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):347-355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>
- Irfan H, Shafiq W, Siddiqi AI, et al. Prolactinoma: Clinical Characteristics, Management and Outcome. *Cureus*. 2022;14(10):e29822. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.29822>
- Eremkina AK, Dzeranova LK, Pigarova EK, Mokrysheva NG, Dedov II. Morfofunktsional'nye osobennosti gormonal'no-neaktivnykh adenom gipofiza [Morphofunctional features of non-functioning pituitary adenomas]. *Arkh Patol*. 2019;81(1):71-78. doi: <https://doi.org/10.17116/patol2019810171>
- Pawlikowski M, Kunert-Radek J, Radek M. Plurihormonality of pituitary adenomas in light of immunohistochemical studies. *Endokrynol Pol*. 2010;61(1):63-66
- Shi R, Wan X, Yan Z, Tan Z, Liu X, Lei T. Clinicopathological Characteristics of Plurihormonal Pituitary Adenoma. *Front Surg*. 2022;9:826720. doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.826720>
- Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>
- Felix I, Asa SL, Kovacs K, Horvath E, Smyth HS. Recurrent plurihormonal bimorphous pituitary adenoma producing growth hormone, thyrotropin, and prolactin. *Arch Pathol Lab Med*. 1994;118(1):66-70
- Wang M, Mou C, Jiang M, et al. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):797-802. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1119>
- Roca E, Mattogno PP, Porcelli T, Poliani L, et al. Plurihormonal ACTH-GH Pituitary Adenoma: Case Report and Systematic Literature Review. *World Neurosurg*. 2018;114:e158-e164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.02.120>
- Allehaibi E, AlMalki MH, Brema I. Plurihormonal pituitary macroadenoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):407. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02948-6>
- Рожинская Л.Я., Хандаева П.М., Луценко А.С., и др. Рецидив аденомы гипофиза с изменением гормональной активности у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т. 46. — №3. — С. 270-275. [Rozhinskaya LY, Khandaeva PM, Lutsenko AS, et al. Relapse of the pituitary adenoma with a change of its hormonal activity in a female patient with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):270-275. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-3-270-275>
- Третьяк О.Е., Щекатурова Л.В., Кидалова Г.А., Когут Д.Г. Впервые выявленный сахарный диабет как манифестация плюригормональной опухоли гипофиза (соматотропиномы-кортикотропиномы). Клинический случай // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2016. — №4 (56). [Tretyak OE, Shchekaturova LV, Kidalova GA, Kogut DG. Vpervye vyavlenyj saharnyj diabetes kak manifestaciya plyurigormonal'noj opuholi gipofiza (somatotropinomy-kortikotropinomy). *Klinicheskij sluchaj*. 2016;4(56). (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vpervye-vyavlennyy-saharnyy-diabet-kak-manifestatsiya-plyurigormonalnoy-opuholi-gipofiza-somatotropinomy-kortikotropinomy> (дата обращения: 21.08.2023)
- Bradley KJ, Wass JA, Turner HE. Non-functioning pituitary adenomas with positive immunoreactivity for ACTH behave more aggressively than ACTH immunonegative tumours but do not recur more frequently. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(1):59-64. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01674.x>
- Zieliński G, Maksymowicz M, Podgórski J, Olszewski WT. Double, synchronous pituitary adenomas causing acromegaly and Cushing's disease. A case report and review of literature. *Endocr Pathol*. 2013;24(2):92-99. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-013-9237-z>

Рукопись получена: 21.08.2023. Одобрена к публикации: 28.11.2023. Опубликовано online: 30.08.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Хандаева Патимат Магомедовна [Patimat M. Khandaeva, MD, PhD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6993-5096>; SPIN-код: 6950-5200; e-mail: pati_khandaeva@mail.ru

Костылева Дарья Николаевна [Darya N. Kostyleva]; e-mail: darya.kostyleva.1998@mail.ru

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; SPIN-код: 1582-5033; e-mail: nottoforget@yandex.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhiyalkovskaya, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; SPIN-код: 9309-3256; e-mail: przhiyalkovskaya.elena@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор [Andrey Yu. Grigoriev, PhD, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; SPIN-код: 8910-8130; Scopus ID: 57190411198; e-mail: medway@list.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Хандаева П.М., Костылева Д.Н., Лапшина А.М., Пржиялковская Е.Г., Белая Ж.Е., Григорьев А.Ю., Мельниченко Г.А. Клинический случай плуригормональной аденомы гипофиза (СТГ/АКТГ/ТТГ/ФСГ/ЛГ-секретирующая), трудности диагностики // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 24-31. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13349>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kostyleva DN, Khandaeva PM, Lapshina AM, Przhialkovskaya EG, Belaya ZE, Grigoriev AY, Mel'nichenko GA. Clinical case of plurihormonal pituitary adenoma (STH/ACTH/TSH/FSH/LH-secreting), diagnostic pitfalls. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(4):24-31. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13349>

АДАПТАЦИЯ ОПРОСНИКА 12-ITEM MEDICATION ADHERENCE SCALE (ОПРОСНИК ОЦЕНКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ) НА РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПОВ



© В.Е. Епишин^{1*}, М.Ф. Калашникова¹, Н.В. Лиходей¹, И.Б. Бондарева², А.М. Каурова¹, М.В. Тулупова¹, Н.А. Николаев³, В.В. Фадеев¹

¹Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

³Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Низкая приверженность лечению у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) препятствует эффективному применению антидиабетических средств и достижению оптимального гликемического контроля, снижая качество их жизни и исходы. Оценка приверженности лечению с использованием опросника может помочь выявить и устранить факторы и барьеры, негативно влияющие на соблюдение врачебных рекомендаций и удовлетворенность лечением.

ЦЕЛЬ. Провести языковую и культурную адаптацию опросника 12-item Medication Adherence Scale (MAS-12) и оценить психометрические свойства русскоязычной версии опросника MAS-12 среди пациентов, страдающих СД1 и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено обследование 198 пациентов с СД1 и СД2, включающее самостоятельное заполнение опросника MAS-12 на русском языке. Средний возраст: 47,1±18,62 года, доля женщин — 76%. Средняя продолжительность заболевания: 13,08±10,05 года. Оценка конструктивной валидности анкеты MAS-12 проводилась методом конфирматорного факторного анализа. В качестве внешнего критерия для оценки конвергентной валидности использовалась методика КОП-25 — Российский опросник для количественной оценки приверженности лечению (КОП-25). Надежность опросника MAS-12 оценивалась с помощью коэффициента внутренней согласованности Кронбаха и повторного тестирования участников спустя 1–4 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Факторная структура опросника MAS-12 впервые воспроизводится на российской выборке пациентов с СД. Рекомендуемые показатели пригодности измерительной модели (CFI=0,983, RMSEA=0,049, TLI=0,968) достигаются при исключении двух вопросов (9 и 12), не продемонстрировавших статистически достоверного вклада в соответствующие им субшкалы. Внутренняя согласованность субшкал ($\alpha \in [0,522; 0,857]$) и опросника в целом ($\alpha=0,766$) была оценена как достаточная. Получены значимые корреляции адаптируемой методики и ее субшкал со шкалами опросника КОП-25. Наиболее тесные связи ($r \in [0,333; 0,431]$, $p < 0,010$) наблюдаются со шкалами КОП-25, относящимися к лекарственной терапии, что говорит о хорошей внешней валидности адаптируемой методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Русскоязычная версия анкеты MAS-12 «Опросник оценки приверженности медикаментозному лечению» (ПМЛ-10), состоящая из 10 вопросов, обладает хорошими психометрическими свойствами, является валидным и надежным инструментом для оценки приверженности лечению среди больных с СД1 и СД2 и может быть рекомендована к применению в клинической практике, в том числе для мониторинга приверженности лечению на территории России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: приверженность лечению; 12-item Medication Adherence Scale (MAS-12); сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа; Российский опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25); Опросник оценки приверженности медикаментозному лечению.

ADAPTATION OF THE 12-ITEM MEDICATION ADHERENCE SCALE (THE QUESTIONNAIRE FOR ASSESSMENT OF ADHERENCE TO MEDICATION) ON A RUSSIAN-SPEAKING SAMPLE OF PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Vitalii E. Epishin^{1*}, Marina F. Kalashnikova¹, Natalia V. Likhodey¹, Irina B. Bondareva², Aleksandra M. Kaurova¹, Margarita V. Tulupova¹, Nikolay A. Nikolaev³, Valentin V. Fadeev¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³Omsk State Medical University, Omsk, Russia

BACKGROUND: Poor adherence to treatment among patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) hinders the effective use of antidiabetic agents and the achievement of optimal glycemic control, reducing their quality of life and outcomes. Assessing adherence to treatment using a questionnaire can help identify and eliminate factors and barriers that negatively affect adherence to medical recommendations and satisfaction with treatment.



AIM: To conduct linguistic and cultural adaptation of the 12-item Medication Adherence Scale (MAS-12) questionnaire and evaluate the psychometric properties of the Russian version of the MAS-12 questionnaire among patients suffering from T1DM and T2DM.

MATERIALS AND METHODS: A survey of 198 patients with T1DM and T2DM was carried out, including self-completion of the MAS-12 questionnaire in Russian. Average age: 47.1±18.62 years, proportion of women — 76%. Average duration of the disease: 13.08±10.05 years. The construct validity of the MAS-12 questionnaire was assessed using confirmatory factor analysis. As an external criterion for assessing convergent validity, the KOP-25 method was used - the Russian Questionnaire for Quantitative Assessment of Treatment Adherence (KOP-25). Reliability of the MAS-12 was assessed using Cronbach's α internal consistency and participant retest after 1 to 4 months.

RESULTS: The factor structure of the MAS-12 questionnaire is reproduced for the first time on a Russian sample of patients with diabetes. Recommended fit indicators for the measurement model (CFI=0.983, RMSEA=0.049, TLI=0.968) were achieved by excluding two items (9 and 12) that did not demonstrate statistically significant contributions to their respective subscales. The internal consistency of the subscales ($\alpha \in [0.522; 0.857]$) and the questionnaire as a whole ($\alpha=0.766$) was assessed as sufficient. Significant correlations of the adapted methodology and its subscales with the scales of the KOP-25 questionnaire were obtained. The closest connections ($r \in [0.333; 0.431]$, $p < 0.010$) are observed with the COP-25 scales related to drug therapy, which indicates good external validity of the adapted methodology.

CONCLUSION: The Russian version of the MAS-12 questionnaire "Questionnaire for assessing adherence to medication treatment" (PML-10), consisting of 10 questions, has good psychometric properties, is a valid and reliable tool for assessing medication adherence among patients with T1DM and T2DM and can be recommended for use in clinical practice, including for monitoring treatment adherence in Russia.

KEYWORDS: *treatment adherence; 12-item Medication Adherence Scale (MAS-12); type 1 diabetes; type 2 diabetes; Russian Questionnaire for Quantitative Assessment of Treatment Adherence (KOP-25); Questionnaire for assessment of adherence to Medication.*

ОБОСНОВАНИЕ

Приверженность лечению — понятие, отражающее степень соблюдения пациентом предписанных ему инструкций и назначенной схемы лечения [1]. Оно включает в себя не только то, насколько точно человек следит за дозой препарата в каждый прием, но также учитывает явления отказа или временного прекращения приема препарата, случаи несоблюдения предписанной диеты, режима и другие параметры [2, 3].

Проблема приверженности лечению существует в медицине с самых ее истоков, и в настоящее время, в эпоху активного развития фармакотерапии, ее значение существенно возросло [4]. Соблюдение лечебных рекомендаций — важнейшая составляющая практически любого терапевтического плана, во многом определяющая результаты терапии [5]. Именно низкая приверженность лечению является одним из ведущих факторов, обуславливающих недостаточную эффективность терапии и недостижение терапевтических целей, снижение качества жизни пациентов, высокие риски развития осложнений, госпитализации и смертности [6, 7, 8]. Особенно актуальна данная проблема в случае хронических заболеваний, поскольку в этом случае человеку необходимо принимать препараты и соблюдать схему лечения долгие годы, а зачастую и всю жизнь [9]. Кроме того, показатели приверженности необходимо учитывать при разработке новых лекарственных препаратов.

ВОЗ выделяет пять групп факторов или «барьеров», которые, взаимно влияя друг на друга, формируют степень приверженности каждого конкретного человека: психологические — связанные с личностью пациента; клинические — связанные непосредственно с заболеванием и его особенностями; факторы, связанные с врачом и системой здравоохранения в целом; факторы, связанные с особенностями терапии; совокупность социально-экономических факторов [4]. Данные факторы важно учитывать при разработке той или иной методики, на-

правленной на оценку приверженности при различных нозологиях.

Существуют прямые и косвенные методы изучения приверженности лечению. К прямым обычно относят различные анализы жидкостей организма (крови, мочи), однако подобные способы не слишком показательны при пожизненной терапии, не обнаруживают некоторые лекарственные препараты и, кроме того, не всегда могут быть этичны и зачастую дорого стоят. Вследствие этого большая часть существующих данных о приверженности лечению основана на сборе косвенных и субъективных признаков: дневниках самоотчета, датах выдачи рецептов и количестве таблеток, интервью и т.д. [5].

Наиболее удобным способом оценки приверженности остаются валидизированные диагностические шкалы — опросники и анкеты [11]. На данный момент существует достаточно большое количество опросников, оценивающих приверженность лечению. Одним из наиболее известных и распространенных диагностических шкал является тест Мориски-Грин. Изначально данная методика состояла всего из 4 вопросов, но в дальнейшем авторы расширили ее до 8 пунктов [12]. Главное преимущества теста Мориски-Грин — это простота как восприятия, так и обработки, однако результаты ряда исследований указывают, что психометрические показатели усовершенствованной версии все еще остаются спорными (чувствительность — 51%, отрицательная прогностическая способность — 43%) [13].

Значительно более высокой чувствительностью обладает Краткий лекарственный опросник (BMQ — *Brief Medication Questionnaire*) [14]. Он весьма лаконичен, удобен для использования в клинической практике и направлен не только на измерение приверженности к приему лекарственных препаратов, но и на оценку уверенности пациента в необходимости проведения терапии. Несмотря на это, данный опросник остается не слишком популярным среди исследователей.

Опросник MARS (*Medication Adherence Report Scale*) был разработан в двух версиях: из 5 и из 10 пунктов [15]. Методика лаконична и удобна в использовании, а кроме того, может применяться при оценке приверженности у людей с психическими расстройствами. Благодаря перечисленным преимуществам опросник стал весьма популярным и был переведен на несколько языков, однако практика показывает, что MARS также имеет спорные показатели валидности при применении его на людях с различными хроническими заболеваниями [16].

Шкала «самоэффективности» в отношении применения лекарств SEAMS (*The Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale*) — методика, показывающая хорошие результаты надежности при оценке приверженности у людей с различными хроническими заболеваниями, важным преимуществом которой, помимо прочего, является возможность ее применения в случае низкой грамотности пациентов [17]. Однако, несмотря на видимые достоинства, опросник SEAMS требует больше времени на заполнение, чем рассмотренные ранее опросники, и обладает относительно сложной системой подсчета результатов, что затрудняет его широкое применение в реальной клинической практике [15].

Российский опросник для количественной оценки приверженности лечению (КОП-25), разработанный Н.А. Николаевым и Ю.П. Скирденко, демонстрирует высокие показатели надежности (94%), чувствительности (93%) и специфичности (78%) и оценивает 4 типа приверженности: к лекарствам, изменению образа жизни, медицинскому сопровождению и лечению в целом [18]. В 2017 г. КОП-25 был признан и одобрен консенсусом Российского научного медицинского общества терапевтов [11]. Однако, несмотря на все преимущества, ряд авторов отмечает, что данный опросник является относительно затратным по времени заполнения, а также достаточно трудоемким для использования в условиях реальной клинической практики ввиду особенностей обработки результатов [16]. Кроме того, хотя данная методика в 2022 г. переведена на английский язык, опыта ее применения за рубежом пока нет, что ограничивает сопоставление данных научных исследований, проведенных в России с использованием КОП-25, с данными исследований других стран [18].

В настоящий момент существует более 40 валидизированных опросников и шкал, разносторонне оценивающих приверженность лечению. Однако следует признать, что до сих пор нет единой и признанной во всем мире методики, некоего «золотого стандарта», который был бы одобрен и рекомендован для проведения оценки приверженности широким кругом исследователей из разных стран и позволял бы систематизировать получаемые результаты [16, 19]. Учитывая тот негативный вклад, который оказывает проблема недостаточной приверженности на результат лечения, особенно среди больных, страдающих хроническими заболеваниями, необходимы дальнейшие исследования с целью поиска и более широкого внедрения в клиническую практику оптимальной диагностической шкалы, отвечающей требованиям высокой надежности, чувствительности и специфичности.

Сахарный диабет — группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией и требующих пожизненного приема лекарственных пре-

паратов. Помимо медикаментозной сахароснижающей терапии при СД2, большинству пациентов также необходим постоянный прием гипотензивных и гиполипидемических препаратов. Согласно современным клиническим рекомендациям, современная стратегия лечения СД1 и СД2 включает рациональное питание, физическую активность, самоконтроль гликемии и обучение принципам управления заболеванием.

Недостаточная приверженность пациентов лечению при СД может быть как следствием многофакторности самого заболевания, так и сложности выполнения целого комплекса терапевтических мероприятий, направленных на сохранение здоровья при данном хроническом заболевании. Основными барьерами приверженности при СД являются неэффективное взаимодействие врача и пациента, недостаточная мотивация пациентов в отношении изменения образа жизни и пожизненного приема большого числа лекарственных препаратов, а также недостаточная информированность пациента о своем заболевании вследствие неэффективной системы обучения. Другими причинами низкой приверженности лечению являются личностные и психологические особенности пациентов, клинические особенности течения заболевания, характер проводимого лечения, социально-экономические факторы [10]. Для улучшения приверженности среди пациентов с СД необходимо достижение определенного уровня взаимодействия пациента с медицинскими работниками. Правильное использование лекарственных препаратов и соблюдение рекомендаций по образу жизни требует от больных осознанного понимания важности и необходимости их регулярного приема, а также знаний о возможных рисках осложнений заболевания и возможностях их предотвращения [5, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования является проведение культурной адаптации «Опросника оценки приверженности медикаментозному лечению» *12-item Medication Adherence Scale (MAS-12)* на русскоязычной выборке пациентов с СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная диагностическая шкала была разработана Haruka Ueno в 2009 г. в объеме 14 вопросов и модифицирована автором до 12 вопросов в 2018 г. [19]. Опросник акцентирует внимание не только на соблюдении режима приема лекарственных препаратов, но и на психосоциальных факторах, включая оценку взаимопонимания между врачом и пациентом, понимания и принятия пациентом возможных побочных эффектов проводимой терапии и необходимости изменения образа жизни при СД. Опросник MAS-12 включает 4 субшкалы, состоящие из трех вопросов каждая: 1) соблюдение режима приема лекарственных препаратов, 2) сотрудничество с медицинскими работниками, 3) готовность получать и использовать информацию о лекарствах и 4) согласие принимать лекарства в соответствии с режимом и корректировать образ жизни. Каждая из шкал позволяет оценить соответствующий аспект приверженности лечению, а общий балл по 4 шкалам отражает уровень приверженности в целом.

Каждый вопрос оценивается по 5-балльной шкале Лайкерта с вариантами ответов от 1 (никогда) до 5 (всегда). Баллы по пунктам каждой подшкалы суммируются для получения балла подшкалы, а общий балл приверженности лечению рассчитывается путем сложения всех 12 пунктов. По вопросам 3 и 12 баллы рассчитываются обратно. Более высокие баллы указывают на более высокую степень приверженности лечению. Первоначальный вариант опросника был признан в качестве показателя приверженности лечению при хронических заболеваниях (сердечно-сосудистых, сахарном диабете) в Японии. При проведении валидации модифицированной версии опросника авторами в исследование были включены пациенты с хроническими заболеваниями, требующими длительного приема лекарственных препаратов (сахарный диабет 1 и 2 типов, ревматические заболевания, артериальная гипертония, дислипидемия и другие (болезни сердца, аллергии, включая астму, атопический дерматит и аллергические заболевания)). Внутренняя согласованность шкалы из 12 пунктов: коэффициент альфа Кронбаха составил 0,78 (0,74 для подшкалы «соблюдение режима приема лекарств», 0,81 для «сотрудничества с медицинскими работниками», 0,67 для «готовности получить доступ и использовать информацию о лекарствах» и 0,45 для «согласия принимать лекарства и того, как прием лекарств соответствует образу жизни пациента»). Шкалу могут использовать как пациенты самостоятельно для проверки соответствия выполнению данных им врачебных рекомендаций проводимому образу жизни и приему лекарственных препаратов, так и медицинские работники для лучшего понимания степени приверженности пациентов лечению. Помимо этого, эта шкала позволяет сравнивать приверженность лечению на разных этапах терапии с течением времени, а также облегчать оценку проведенной коррекции лечения. Предполагается, что данная относительно новая диагностическая шкала поможет людям с хроническими заболеваниями более эффективно контролировать свое лечение, а также улучшить качество жизни и долгосрочные результаты для здоровья. Возможно, в будущем эта шкала будет полезна не только в научных исследованиях, но и на практике в качестве удобного показателя оценки приверженности к лечению пациентов с различными хроническими заболеваниями.

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе клиники эндокринологии Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и с помощью интернет-ресурсов (GoogleForms) с сентября 2021 по август 2022 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

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

Способ формирования выборки: простая случайная выборка.

Дизайн исследования

одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Анкетирование. Среднее время заполнения опросника — 5–7 минут.

Методы

Набор пациентов в исследование проводился эндокринологом на базе поликлинического отделения ЛДО №3 и эндокринологических отделений №1 и №2 УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование включались пациенты с СД1 и СД2, обратившиеся к эндокринологу или проходящие обследование и лечение в эндокринологическом стационаре, соответствующие критериям включения, подписавшие Информационный листок пациента.

Работа была выполнена в несколько этапов и включала процедуру культурной адаптации опросника, валидации, проверку надежности и достоверности «Опросника оценки приверженности медикаментозному лечению», состоящего из 12 вопросов.

На первом этапе было получено разрешение на использование и проведение адаптации опросника у автора Haruka Ueno. Далее были выполнены перевод с английского языка и культурная адаптация выбранного опросника в соответствии с протоколом, разработанным ISPOR в 2005 г. [20]. Протокол включает подготовку, прямой перевод, создание объединенной версии, обратный перевод, проверку обратного перевода, согласование и коллективную оценку перевода, доработку, вычитку, заключительный отчет [21, 22]. Вначале был выполнен прямой перевод исходной версии опросника с английского языка на русский. Перевод проводился тремя профессиональными переводчиками независимо друг от друга. Прямой перевод опросника включал вопросы к пациенту, варианты ответов, руководство по заполнению опросника для пациента и подсчету баллов для исследователя. Далее все версии перевода были проанализированы группой эндокринологов и переводчиков, на основании чего была создана объединенная версия. Затем был осуществлен обратный перевод объединенной версии с русского языка на английский профессиональным переводчиком с медицинским образованием. Группой врачей и переводчиков проведено сравнение оригинального опросника, первоначальных версий перевода, объединенной версии и обратного перевода. Внесены изменения. Окончательная версия была протестирована на группе из 10 пациентов с СД. Была проведена оценка понимания пациентами вопросов анкеты, сложностей при ее заполнении, после чего скорректированы формулировки вопросов и ответов с учетом замечаний респондентов. После коррекции обратный перевод был отправлен автору опросника.

Финальная версия опросника *12-item Medication Adherence Scale* (опросник оценки приверженности медикаментозному лечению из 12 вопросов) (рис. 1).

На 2 этапе проведена оценка воспроизводимости факторной структуры оригинального опросника на российской выборке и его психометрических свойств по следующим параметрам: валидность (конструктивная, конвергентная, текущая), внутренняя согласованность и ретестовая надежность.

ОПРОСНИК ОЦЕНКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ИЗ 12 ВОПРОСОВ**Этот опросник посвящен анализу приема лекарств, назначенных Вам в настоящее время.**

Если не указано иное, пожалуйста, основывайте ответ на своем опыте за последние шесть месяцев или около того. Если Вы страдаете несколькими заболеваниями, Ваш ответ должен отражать прием всех Ваших лекарств.

1. В течение последних трех недель я принимал назначенную суточную дозу лекарства.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
2. За последние три недели я следовал инструкциям касательного того, когда и как часто принимать мои лекарства.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
3. Я прекратил прием лекарств по своему усмотрению (не считая тех раз, когда я забывал принять лекарство).	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
4. Я чувствую себя комфортно, спрашивая моего лечащего врача о моих лекарствах.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
5. Мой лечащий врач относится с пониманием, когда я говорю ему/ей о своих предпочтениях в приеме лекарств.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
6. Мой врач понимает, когда я объясняю ему/ей мою прошлую терапию, включая предыдущие аллергические реакции.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
7. Я понимаю как основные, так и побочные эффекты моих лекарств.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
8. Я сообщаю о побочных эффектах, аллергических реакциях или необычных симптомах, вызванных приемом лекарств.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
9. Я самостоятельно ищу и собираю необходимую мне информацию о моих лекарствах.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
10. Я согласен, что для лечения моего заболевания необходимо принимать лекарства в соответствии с назначением.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
11. Прием лекарств — это часть моей повседневной жизни, как еда или чистка зубов.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
12. Меня иногда раздражает то, что я должен продолжать принимать лекарства каждый день.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5

* **Примечание.** В этом опроснике термин «лекарства» относится к лекарствам, принимаемым перорально, в виде инъекций (например, инсулин), мазей, медицинских пластырей и ингаляторов. (Для каждого вопроса, пожалуйста, обведите кружком один наиболее подходящий для Вас ответ).

Рисунок 1. Опросник оценки приверженности медикаментозному лечению из 12 вопросов.

Таблица 1. Описательная статистика по субшкалам ПМЛ-12

	N	Среднее	Медиана	CO	Минимум	Максимум	Q1	Q3
Соблюдение режима приема лекарств	198	13,5	15,0	2,30	3	15	12,0	15,0
Сотрудничество с медицинскими работниками	198	12,3	13,0	3,21	3	15	10,0	15,0
Готовность получать и использовать информацию о лекарствах	198	11,8	12,0	2,35	3	15	11,0	10,0
Согласие принимать препараты в соответствии с режимом и корректировать образ жизни	198	12,8	13,0	1,96	6	15	11,75	15,0

Конвергентная валидность оценивалась при анализе корреляции шкал опросника MAS со шкалами опросника для количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) (Николаев, Скирденко, 2018).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием прикладной программы IBM SPSS Statistics, version 22 и IBM SPSS Amos version 20.

Для представления описательной статистики количественных показателей демографических и других характеристик включенных в исследование пациентов использовали среднее \pm стандартное отклонение (CO) при незначительных отличиях от нормального закона распределения или медиану и квартили [Q1; Q3], если графические методы демонстрировали значительное отличие распределения значений показателя от нормального закона. Для описательной статистики по субшкалам опросника MAS-12 использовались параметрические и непараметрические статистические характеристики.

Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (долей в процентах) значений. Для характеристики тесноты линейной связи между показателями использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). Исследование одобрено в рамках диссертационной работы. Выписка из протокола №08-19 от 05.06.2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборку составили 198 русскоязычных пациентов с диагнозом СД1 и СД2 в возрасте от 18 до 82 лет: 48 (24,2%) мужчин и 150 (75,8%) женщин. Среди них у 92 человек (46,5%) диагностирован СД1, у 105 человек (53%) — СД2 и у одного человека (0,5%) — панкреатогенный сахарный диабет. Длительность заболевания колеблется от нескольких месяцев до 45 лет и в среднем составляет 13,08 года.

Описательная статистика по субшкалам опросника ПМЛ-12, по данным включенных в обследование 198 пациентов, представлена в таблице 1.

Оценка инвариантности факторной структуры опросника

Для проверки факторной структуры опросника оценки приверженности медикаментозному лечению *12-item Medication Adherence Scale* использовалась процедура подтверждающего факторного анализа. Исходная модель, включающая все 12 утверждений, 4 фактора первого порядка и один фактор второго порядка, не продемонстрировала удовлетворительных показателей пригодности. После исключения из модели двух экзогенных переменных (пунктов опросника, для которых рассчитанные параметры структурной модели не давали статистически значимого вклада) показатели пригодности достигли требуемых значений (рис. 2 и табл. 2).

Оценка внутренней согласованности шкал опросника осуществлялась с помощью расчета коэффициента Альфа-Кронбаха. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 2. Показатели пригодности исходной и итоговой моделей

	Хи-квадрат	p-value	CFI	RMSEA	AIC	TLI
Модель 1 (исходная)	120,888	0	0,898	0,089	180	0,856
Модель 2 (итоговая)	35,564	0,06	0,983	0,049	117,564	0,968

Примечание. CFI — Comparative Fit Index (сравнительный индекс соответствия); RMSEA — Root Mean Square Error of Aproximation (среднеквадратичная ошибка аппроксимации); AIC — Akaike Information Criterion (информационный критерий Акайке); TLI — Tucker-Lewis Index (индекс Таке-Льюиса).

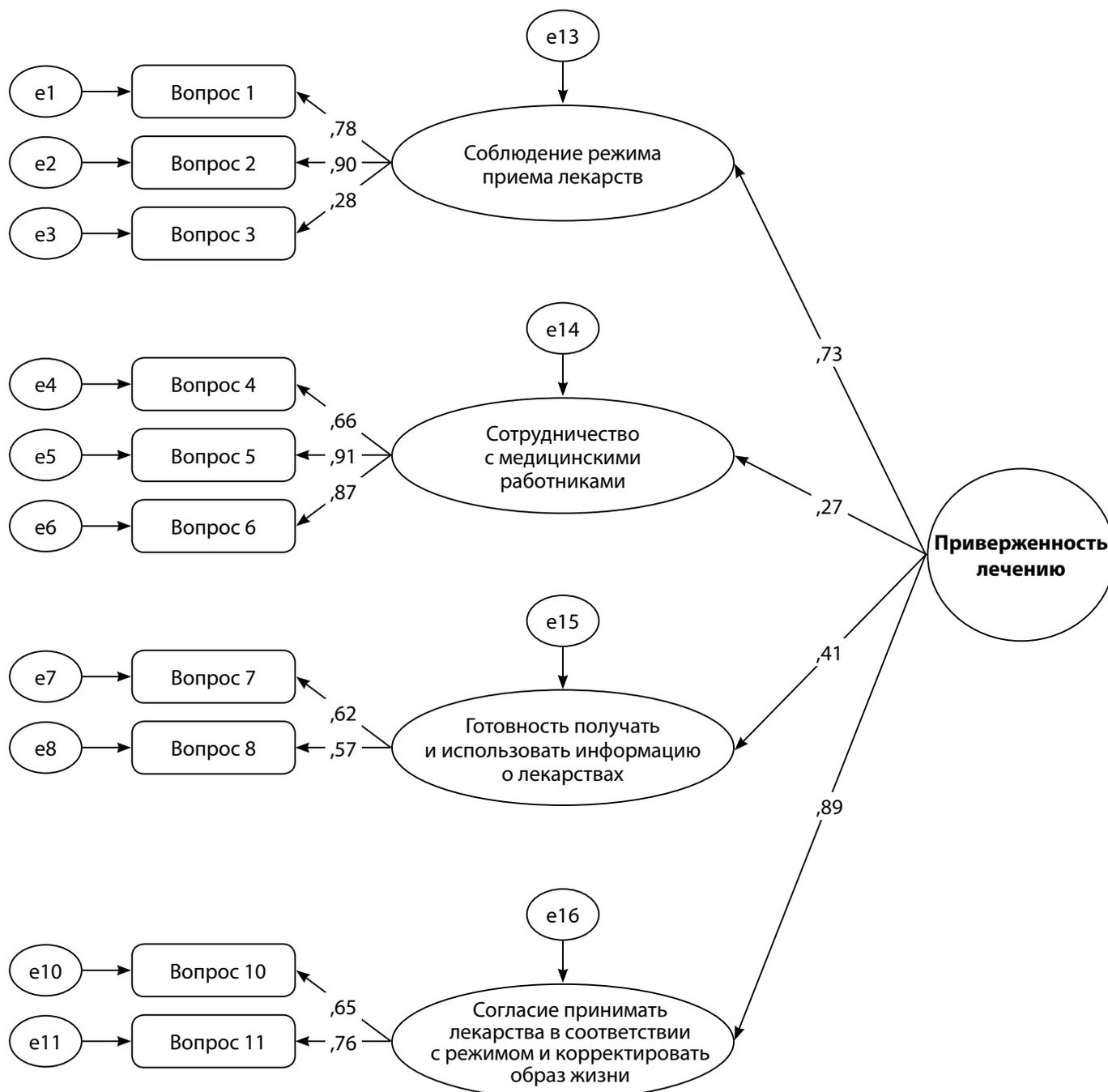


Рисунок 2. Факторная структура русскоязычной версии опросника ПМЛ при исключении вопросов 9 и 12.

Примечание. На стрелках схемы указаны оцененные факторные веса.

Таблица 3. Внутренняя согласованность шкал русскоязычной версии опросника «Опросник оценки приверженности медикаментозному лечению»

Шкала	Альфа Кронбаха
Соблюдение режима приема лекарств	0,659
Сотрудничество с медицинскими работниками	0,857
Готовность получать и использовать информацию о лекарствах	0,522
Согласие принимать препараты в соответствии с режимом и корректировать образ жизни	0,667
Приверженность лечению	0,766

Оценка внешней валидности шкал опросника

Для оценки конвергентной валидности были рассчитаны коэффициенты корреляций шкал адаптируемого опросника со шкалами опросника КОП-25. Результаты приведены в таблице 4.

Оценка ретестовой надежности шкал опросника

С целью оценки ретестовой надежности методики был проведен второй этап исследования, в котором принял участие 101 респондент из исходной выборки. В среднем между этапами проходило 2 месяца (интервал варьировался от 1 до 4 месяцев). Результаты приведены в таблице 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Русскоязычная версия опросника оценки приверженности медикаментозному лечению — 12 (*12-item Medical Adherence Scale*) воспроизводит факторную структуру оригинального опросника, однако два вопроса из оригинальной шкалы не продемонстрировали статистически значимого вклада в третью и четвертую субшкалы опросника. Их исключение существенно улучшило показатели пригодности итоговой модели (CFI=0,983, RMSEA=0,049, TLI=0,968). Эти показатели свидетельствуют о хорошем соответствии эмпирических данных теоретической модели и позволяют сделать вывод об инвариантности

Таблица 4. Взаимосвязи шкал опросников КОП-25 и ПМЛ-12, коэффициент корреляции (RhoСпирмена)

КОП-25		Соблюдение режима приема лекарств	Сотрудничество с медицинскими работниками	Готовность получать и использовать информацию о лекарствах	Согласие принимать препараты в соответствии с режимом и корректировать образ жизни	Приверженность лечению
Важность	лекарственной терапии	0,198**	0,294**	0,240**	0,225**	0,333**
	медицинского сопровождения	0,247**	0,245**	0,120	0,181*	0,294**
	модификации образа жизни	0,094	0,225**	0,244**	0,062	0,228**
Готовность к	лекарственной терапии	0,327**	0,354**	0,268**	0,399**	0,423**
	медицинскому сопровождению	0,313**	0,341**	0,155*	0,299**	0,357**
	модификации образа жизни	0,290**	0,351**	0,140*	0,268**	0,353**
Приверженность	лекарственной терапии	0,302**	0,362**	0,294**	0,334**	0,426**
	медицинскому сопровождению	0,319**	0,322**	0,143*	0,263**	0,362**
	модификации образа жизни	0,212**	0,312**	0,228**	0,172*	0,322**
Приверженность лечению		0,304**	0,396**	0,263**	0,308**	0,431**

Примечание: ** — статистическая значимость $p < 0,01$, * — $p < 0,05$.

Таблица 5. Оценка ретестовой надежности Опросника оценки приверженности медикаментозному лечению

	Коэффициент корреляции (RhoСпирмена)
Соблюдение режима приема лекарств	0,567**
Сотрудничество с медицинскими работниками	0,630**
Готовность получать и использовать информацию о лекарствах	0,426**
Согласие принимать препараты в соответствии с режимом и корректировать образ жизни	0,535**
Приверженность лечению	0,611**

Примечание: ** — статистическая значимость $p < 0,01$, * — $p < 0,05$.

факторной структуры оригинальной методики. Таким образом, на русскоязычной выборке рекомендуется использование опросника оценки приверженности медикаментозному лечению, состоящей из 10 вопросов (ПМЛ-10).

Анализ корреляций по 9-му вопросу («Я самостоятельно ищу и собираю необходимую мне информацию о моих лекарствах») показал наличие значимых отрицательных взаимосвязей с 4-м ($r=-0,185$, $p=0,009$) и 6-м ($r=-0,219$, $p=0,002$) пунктами, относящимися ко 2-й субшкале («Сотрудничество с медицинскими работниками»), что говорит о том, что во многих случаях самостоятельный поиск информации о лекарствах связан с недоверием лечащему врачу или нарушением коммуникации с ним. Соответственно, для российской выборки стремление и/или необходимость самостоятельно изучать информацию о принимаемых лекарствах могут быть связаны со снижением приверженности, в отличие от азиатской выборки, на которой апробировался оригинальный опросник. Возможно, чтобы нивелировать в российской популяции влияние фактора недоверия лечащему врачу при ответе на 9-й вопрос, его лучше переформулировать. Изучение результатов при скорректированной формулировке является задачей дальнейших исследований.

Для 12-го вопроса («Меня иногда раздражает то, что я должен продолжать принимать лекарства каждый день») были выявлены слабые, хотя и статистически значимые, положительные коэффициенты корреляции с 4-м ($r=0,213$, $p=0,003$) и 5-м ($r=0,192$, $p=0,007$) пунктами опросника, а также отрицательная корреляция ($r=-0,234$, $p=0,001$) с 9-м пунктом. То есть повышение приверженности в части сотрудничества с медицинским персоналом связано с несколько большей частотой негативных переживаний по поводу необходимости приема лекарственных препаратов, а активный самостоятельный поиск информации о лекарствах, напротив, ассоциируется со снижением негативных переживаний по поводу необходимости их приема. Здесь, по нашему мнению, опять же наблюдается характерное для российской выборки — в сравнении японскими пациентами — недоверие к медицинскому персоналу и системе здравоохранения в целом.

Внутренняя согласованность шкал адаптируемой методики, оцененная с помощью коэффициента альфа Кронбаха, продемонстрировала достаточный уровень внутренней согласованности по шкале в целом (0,766) и разный уровень надежности для отдельных субшкал (от 0,522 для субшкалы «Готовность получать и использовать информацию о лекарствах» до 0,857 для субшкалы «Сотрудничество с медицинскими работниками»).

Оценка конвергентной валидности с помощью корреляционного анализа между шкалами адаптируемой методики и опросника КОП-25 продемонстрировала значимые корреляции между большинством субшкал данных методик. Наиболее тесно связаны оказались субшкалы «Готовность к лекарственной терапии» и «Приверженность к лекарственной терапии» опросника КОП-25, а также общий показатель по этой методике с общим показателем приверженности лечению по адаптируемой методике.

Оценка ретестовой надежности продемонстрировала значимые корреляции по всем субшкалам опросника

и по общему баллу, находящиеся в диапазоне от 0,426 до 0,630 ($p<0,01$). Такие показатели обычно не рассматриваются как достаточные, однако стоит учесть тот факт, что приверженность лечению не выступает как устойчивое личностное свойство и может меняться с течением времени под влиянием различных факторов.

Данные проведенного нами исследования были обсуждены с автором опросника *12-item Medical Adherence Scale* Haruka Ueno. Получено одобрение автора и его коллег на модификацию оригинального опросника до 10 вопросов с условием использования данной шкалы только на территории России. Итоговая шкала, таким образом, включает 10 вопросов (рис. 3).

Репрезентативность выборок

Выборка исследования не была однородной с точки зрения условий проведения тестирования: часть пациентов обследовалась в стационаре, где некоторые из них проходили мотивационное интервью с целью повышения приверженности лечению, в то время как другая часть пациентов наблюдалась амбулаторно. Таким образом, у части выборки могло наблюдаться изменение уровня приверженности лечению, в то время как для другой ее части показатели первого замера могли остаться неизменными, что в свою очередь отразилось на величине рассчитанных коэффициентов корреляции.

Сопоставление с другими публикациями

Русскоязычная версия Опросника оценки приверженности медикаментозному лечению-12 (*12-item Medical Adherence Scale*) не публиковалась ранее в нашей стране. Данная шкала была разработана Haruka Ueno в объеме 14 вопросов и модифицирована автором до 12 вопросов в 2018 г. Опросник и в настоящее время используется в Японии как для оценки приверженности при сахарном диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях, так и при валидации зарубежных опросников, а также в других странах, включая Саудовскую Аравию и Китай [23, 24].

Ограничения исследования

Говоря об ограничениях настоящего исследования, в первую очередь стоит отметить однородность выборки в отношении основного заболевания (пациенты с СД). Использование данной методики для оценки уровня приверженности у пациентов с другими хроническими заболеваниями требует дополнительного изучения на соответствующих группах. Также, для более объективной оценки чувствительности методики в качестве внешнего критерия, помимо методов самоотчета, необходимо сопоставить результаты, полученные в ходе анализа опросника, с данными объективного наблюдения, что, конечно, связано с рядом серьезных затруднений, основное из которых — осведомленность участников таких исследований о факте наблюдения. Кроме прочих ограничений исследования, следует отметить, что обратный перевод проводился не носителем языка, а русскоязычным переводчиком.

Направления дальнейших исследований

Русскоязычную версию опросника оценки приверженности медикаментозному лечению (ПМЛ 10) (*12-item Medical Adherence Scale*) в дальнейшем планируется

ОПРОСНИК ОЦЕНКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ИЗ 10 ВОПРОСОВ

Этот опросник посвящен анализу приема лекарств, назначенных Вам в настоящее время.

Если не указано иное, пожалуйста, основывайте ответ на своем опыте за последние шесть месяцев или около того. Если Вы страдаете несколькими заболеваниями, Ваш ответ должен отражать прием всех Ваших лекарств.

1. В течение последних трех недель я принимал назначенную суточную дозу лекарства.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
2. За последние три недели я следовал инструкциям касательного того, когда и как часто принимать мои лекарства.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
3. Я прекратил прием лекарств по своему усмотрению (не считая тех раз, когда я забывал принять лекарство).	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
4. Я чувствую себя комфортно, спрашивая моего лечащего врача о моих лекарствах.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
5. Мой лечащий врач относится с пониманием, когда я говорю ему/ей о своих предпочтениях в приеме лекарств.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
6. Мой врач понимает, когда я объясняю ему/ей мою прошлую терапию, включая предыдущие аллергические реакции.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
7. Я понимаю как основные, так и побочные эффекты моих лекарств.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
8. Я сообщаю о побочных эффектах, аллергических реакциях или необычных симптомах, вызванных приемом лекарств.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
9. Я согласен, что для лечения моего заболевания необходимо принимать лекарства в соответствии с назначением.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5
10. Прием лекарств — это часть моей повседневной жизни, как еда или чистка зубов.	никогда	редко	иногда	часто	всегда
	1	2	3	4	5

* **Примечание.** В этом опроснике термин «лекарства» относится к лекарствам, принимаемым перорально, в виде инъекций (например, инсулин), мазей, медицинских пластырей и ингаляторов. (Для каждого вопроса, пожалуйста, обведите кружком один наиболее подходящий для Вас ответ).

Рисунок 3. Опросник оценки приверженности медикаментозному лечению из 10 вопросов.

использовать для изучения приверженности лечению на более широкой выборке пациентов с сахарным диабетом, а также изучить возможность ее применения среди пациентов, страдающих другими хроническими заболеваниями (гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистые заболевания).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторная структура адаптируемого оригинального опросника 12-item MAS впервые воспроизводится на российской выборке пациентов с СД1 и СД2 и демонстрирует хорошие показатели пригодности при исключении двух вопросов из 3-й и 4-й субшкал, что указывает, по на-

шему мнению, на культурные особенности российской выборки, а именно более низкий уровень доверия медицинским работникам и системе здравоохранения в целом. Полученные корреляции со шкалами российского опросника КОП-25 подтверждают внешнюю валидность адаптируемой методики, следовательно, возможность ее использования в научной и практической работе с пациентами с СД. Модификация опросника 12-item MAS до 10 вопросов согласована с автором Haruka Ueno при условии его использования в Российской Федерации. Данный опросник оценки приверженности медикаментозному лечению» (ПМЛ-10), состоящий из 10 пунктов, обладает хорошими психометрическими свойствами, является валидным и надежным инструментом для оценки

приверженности лечению среди больных с СД1 и СД2 и может быть рекомендован к применению в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках проведения научно-исследовательской работы. 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. Епишин В.Е., 1 — вклад автора 1 по критерию 1 — в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, по критерию 2 — написание статьи; Калашникова М.Ф., 2 — вклад автора 2 по критерию 1 в концепцию и дизайн исследования, получение данных, интерпретацию результатов по критерию 2 — написание статьи; Лиходей Н.В., 3 — вклад автора 3 по критерию 1 в концепцию и дизайн исследования, получение данных, интерпретацию результатов, по критерию 2 — написание статьи; Бондарева И.Б., 4 — вклад автора 4 по критерию 1 — в анализ данных и интерпретацию результатов, по критерию 2 — написание статьи;

Каурова А.М., 5 — вклад автора 5 по критерию 1 — в получение, анализ данных, интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Тулупова М.В., 6 — вклад автора 6 по критерию 1 — в получение, анализ данных, интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Николаев Н.А., 7 — вклад автора 7 по критерию 1 — в концепцию исследования, по критерию 2 — внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Фадеев В.В., 8 — вклад автора 8 по критерию 1 — в концепцию исследования, по критерию 2 — внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности 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. Авторы выражают благодарность автору опросника MAS 12, доктору Haruka Ueno, MPH, PhD, Department of Health and dietetics, Faculty of Health and Medical Science, Teikyo Heisei University за разрешение использовать и модифицировать опросник, а также Ю.П. Сыч, к.м.н., асс. кафедры эндокринологии лечебного факультета №1 за техническую помощь и перевод текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Horwitz RI. Adherence to Treatment and Health Outcomes. *Arch Intern Med.* 1993;153(16):1863. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410160017001>
- Byrne MK, Deane FP. Treatment adherence. In King R, Lloyd C, Meehan T, Deane FP, Kavanagh DJ. *Manual of Psychosocial Rehabilitation.* Oxford, UK: Wiley-Blackwell. 2012;1:123-134
- Старостина Е.Г. Роль комплаентности в ведении больных диабетом // *Русский медицинский журнал.* — 2015. — Т. 23. — №8. — С.477-480. [Starostina EG. Rol' komplaentnosti v vedenii bol'nykh diabetom. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2015;23(8):477-480. (In Russ.)]
- Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* — 2017. — Т. 13. — №4. — С. 519-524. [LukinaYuV, Kutishenko NP, MartsevichSYu. The problem of adherence to the treatment in modern medicine: possibilities of solution, impact on the effectiveness of therapy and disease outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(4):519-524. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524>
- Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(5):331-42. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00363.x>
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2940-8. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs295>
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2009;119(23):3028-35. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986>. PMID: 19528344
- Burnier M, Polychronopoulou E, Wuerzner G. Hypertension and drug adherence in the elderly // *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2020;7:49. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00049>
- Данилов Д.С. Комплаенс в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты) // *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* — 2008. — №01. — С. 13-20. [Danilov D.S. Komplains v medicine i metody ego optimizacii (klinicheskie, psihologicheskie i psihoterapevticheskie aspekty). *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2008;1:13-20. (In Russ.)]
- Лиходей Н.В., Калашникова М.Ф., Лиходей Е.М., Фадеев В.В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению // *Сахарный диабет.* — 2018. — Т. 21. — №1. — С. 5-14. [Likhodey NV, Kalashnikova MF, Likhodey EM, Fadeyev VV. Analysis of the factors that prevent adherence to treatment in patients with diabetes mellitus and the strategies that contribute to the improvement in adherence. *Diabetes mellitus.* 2018;21(1):5-14(In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8781>
- Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Моисеев С.В., Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* — 2018. — Т. 13. — №1-2. — С. 259-271. [Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, Moiseev SV, Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Pervyy rossiyskiy konsensus po kolichestvennoy otsenke priverzhennosti k lecheniyu osnovnyye polozheniya algoritmy i rekomendatsii. *Medical news of north caucasus.* 2018;13(1-2):259-271 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13039>
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348-54. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x>
- Sakthong P, Chabunthom R, Charoenvisuthiwongs R. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2009;43(5):950-7. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1L453>
- Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns.* 1999;37(2):113-24. doi: [https://doi.org/10.1016/s0738-3991\(98\)00107-4](https://doi.org/10.1016/s0738-3991(98)00107-4)
- Fond G, Boyer L, Boucekine M, et al. FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Validation study of the Medication Adherence Rating Scale. Results from the FACE-SZ national dataset. *Schizophr Res.* 2017;182:84-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.023>
- Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2020. — Т. 19. — №3. — С. 232-239. [LukinaYuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2562. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2562>

17. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas.* 2007;15(3):203-19. doi: <https://doi.org/10.1891/106137407783095757>
18. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. с соавт. Приверженность лечению. Российское национальное руководство. Под общей ред. Николаева Н.А., Мартынова А.И., Скирденко Ю.П. М.: Изд. дом Академии естествознания. 2022; 224 с., ил. [Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YUP. s soavt. Priverzhennost' lecheniyu. Rossijskoe nacional'noe rukovodstvo [Adherence to treatment. Russian National Leadership]. Pod obshchej red. Nikolaeva NA, Martynova AI, Skirdenko YUP. M.: Izdatel'skij dom Akademii Estestvoznaniya. 2022;224 s., il. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/np.541>
19. Ueno H, Yamazaki Y, Yonekura Y, et al. Park MJ, Ishikawa H, Kiuchi T. Reliability and validity of a 12-item medication adherence scale for patients with chronic disease in Japan. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):592. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3380-7>
20. Wild D, Grove A, Martin M, et al. Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Erikson P; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health.* 2005;8(2):94-104. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>
21. Новик А.А., Ионова Т.И., Шевченко Ю.Л. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. Москва: ОЛМА Медиа Групп. 2007. С. 14-20. [Novik AA, Ionova TI; Shevchenko YuL. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine [Guide to the study of quality of life in medicine. 2nd ed. Moscow: OLMA MediaGrupp; 2007. P. 14-20 (InRuss.)]
22. Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., и др. Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России // *Нервно-мышечные болезни.* — 2018. — Т. 8. — №1. — С. 38-45. [Yusupova DG, Suponeva NA, Zimin AA, Zaytsev AB, et al. Validation of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire in Russia. *Neuromuscular Diseases.* 2018;8(1):38-45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-1-38-45>
23. Alsubeeh NA, Alsharafi AA, Ahamed SS, Alajlan A. Treatment Adherence Among Patients with Five Dermatological Diseases and Four Treatment Types - a Cross-Sectional Study. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:2029-2038. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S230921>
24. Ni H, Lin Y, Peng Y, Li S, Huang X, Chen L. Relationship Between Family Functioning and Medication Adherence in Chinese Patients With Mechanical Heart Valve Replacement: A Moderated Mediation Model. *Front Pharmacol.* 2022;13:817406. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.817406>

Рукопись получена: 17.09.2023. Одобрена к публикации: 28.11.2023. Опубликовано online: 30.08. 2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Епишин Виталий Евгеньевич [Vitalii E. Epishin]**; адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3332-826X>; SPIN-код:6427-3166; e-mail: v.e.epishin@gmail.com

Калашникова Марина Федоровна, д.м.н., профессор [Marina F. Kalashnikova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1282-2576>; SPIN-код: 3777-4087; e-mail: marina_kalash@mail.ru

Лиходей Наталья Вячеславовна [Natalia V. Likhodey, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>;

SPIN-код: 4022-9955; e-mail: nettle_l@yahoo.com

Бондарева Ирина Борисовна, д.б.н., профессор [Irina B. Bondareva, PhD, Doctor of Biol. Sci., Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>; SPIN-код: 1631-3470; e-mail: i_bondareva@yahoo.com

Каурова Александра Михайловна [Aleksandra M. Kaurova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1973-9361>;

e-mail: alkwa@yandex.ru

Тулупова Маргарита Вадимовна [Margarita V. Tulupova, psychologist]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3832-2386>;

e-mail: margeri.tulupova@yandex.ru

Николаев Николай Анатольевич, д.м.н., доцент [Nikolay A. Nikolayev, MD, PhD, Associate Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3758-4930>; SPIN-код: 8807-9519; e-mail: niknik.67@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Епишин В.Е., Калашникова М.Ф., Лиходей Н.В., Бондарева И.Б., Каурова А.М., Тулупова М.В., Николаев Н.А., Фадеев В.В. Адаптация опросника 12-item Medication Adherence Scale (шкала приверженности лечению) на русскоязычной выборке пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Проблемы эндокринологии.* — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 32-43. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13372>

TO CITE THIS ARTICLE:

Epishin VE, Kalashnikova MF, Likhodey NV, Bondareva IB, Kaurova AM, Tulupova MV, Nikolaev NA, Fadeev VV. Adaptation of the 12-item medication adherence scale (the Questionnaire for assessment of adherence to Medication) on a Russian-speaking sample of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(4):32-43. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13372>

ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА ЭМПАГЛИФЛОЗИН КАК СРЕДСТВО ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)



© А.В. Симаненкова^{1,2*}, О.С. Фукс¹, Н.В. Тимкина^{1,2}, Д.А. Суфиева³, О.В. Кирик³, Д.Э. Коржевский³, Т.Д. Власов², Т.Л. Каронова^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения является одним из частых осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2) и приводит к инвалидизации больных. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) доказали преимущества в отношении сердечно-сосудистой системы, однако их влияние на центральную нервную систему (ЦНС) исследовано недостаточно.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние терапии эмпаглифлозином на функциональные и лабораторные параметры повреждения ЦНС у больных СД2 и в условиях эксперимента исследовать механизмы нейротропного эффекта препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В клиническую часть исследования включены пациенты с СД2 на монотерапии метформином (n=39). Пациенты с целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составили группу «МЕТ» (n=19), у пациентов с нецелевым уровнем HbA_{1c} к терапии добавлялся эмпаглифлозин на 6 мес. (группа «МЕТ+ЭМПА», n=20). Здоровые добровольцы составили группу контроля (n=16). Изучался когнитивный статус и концентрация нейронспецифической енолазы (НСЕ) и легких цепей нейрофиламента (ЛЦН). В экспериментальном исследовании у крыс моделировался СД, и в течение 8 недель проводилось лечение эмпаглифлозином. Оценивали активацию микроглии при помощи анти-Iba-1 антител и морфологические изменения нейронов при окраске по методу Ниссля.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Как в группе «МЕТ+ЭМПА», так и в группе «МЕТ», наблюдался когнитивный дефицит, по данным Монреальской шкалы когнитивной оценки (МОСА) (24,0 (23,0; 27,0) и 25,0 (21,0; 27,0) баллов) и Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) (23,75 (23,0; 27,0) и 25,0 (21,0; 27,0) баллов). Терапия эмпаглифлозином привела к нормализации когнитивного статуса через 6 мес. (26,5 (24,0; 27,0) балла по шкале МОСА и 27,5 (24,0; 28,0) балла по MMSE). Исходно у всех пациентов имелось достоверное повышение НСЕ (3,60 (2,66; 3,76) нг/мл в группе «МЕТ», 3,22 (2,94; 3,54) нг/мл в группе «МЕТ+ЭМПА», 2,72 (2,13; 2,72) нг/мл в группе «Контроль») и ЛЦН (4,50 (3,31; 5,56) нг/мл в группе «МЕТ», 5,25 (3,75; 6,25) нг/мл в группе «МЕТ+ЭМПА» при 3,50 (2,25; 3,50) нг/мл в группе «Контроль»). Терапия эмпаглифлозином привела к достоверному снижению ЛЦН уже через 3 мес. (3,80 (3,25; 3,87) нг/мл), значимо не повлияв на уровень НСЕ. В эксперименте СД характеризовался увеличенным количеством активированных микроглиоцитов и деструктурированных нейронов и снижением числа нейронов с нормальной структурой. Терапия эмпаглифлозином сопровождалась уменьшением числа иммунопозитивных микроглиоцитов в СА1 зоне гиппокампа и увеличением числа структурированных нейронов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. СД2 характеризуется развитием функциональных и биохимических изменений в ЦНС даже при удовлетворительном контроле гликемии. Терапия эмпаглифлозином оказывает нейропротективный эффект, проявляющийся улучшением когнитивного статуса и снижением уровня ЛЦН. Эмпаглифлозин уменьшает повреждение нейронов и снижает патологическую активацию микроглии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; хроническая недостаточность мозгового кровообращения; нейропротекция; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; эмпаглифлозин.

HIGHLY SELECTIVE SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER TYPE 2 INHIBITOR EMPAGLIFLOZIN AS MEANS OF BRAIN PROTECTION IN CONDITIONS OF CHRONIC BRAIN DYSCIRCULATION

© Anna V. Simanenkova^{1,2}, Oksana S. Fuks¹, Natalya V. Timkina^{1,2}, Dina A. Sufieva³, Olga V. Kirik³, Dmitrii E. Korzhevskii³, Timur D. Vlasov², Tatiana L. Karonova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, Saint-Petersburg, Russia

³Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Chronic brain dyscirculation is one of the frequent type 2 diabetes mellitus (DM) complications and leads to patients' disability. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT-2i) have been proven to have advantages for cardiovascular system, but their effect on the central nervous system (CNS) has not been studied enough.



AIM: To study empagliflozin effect on CNS damage functional and laboratory parameters in patients with type 2 DM and, under experimental conditions, to investigate the mechanisms of the drug neurotropic effect.

MATERIALS AND METHODS: The clinical part of the study included patients with type 2 DM on metformin monotherapy (n=39). Patients with a target glycosylated hemoglobin level formed the "MET" group (n=19), in patients with a non-target glycosylated hemoglobin level empagliflozin was co-administered for the following 6 months (the "MET+EMPA" group, n=20). Healthy volunteers comprised the control group (n=16). The cognitive status and neuron-specific enolase (NSE) and neurofilament light chains (NLC) concentration were studied. DM was modeled in rats, thereafter the rats were treated with empagliflozin for 8 weeks. Microglia activation was assessed using anti-Iba-1 antibodies and morphological changes in neurons when stained by the Nissl method.

RESULTS: Both in the "MET+EMPA" and the "MET" groups cognitive deficits were observed, according to the Montreal Cognitive Assessment (MOCA) (24.0 (23.0; 27.0) and 25.0 (21.0; 27.0) points) and the Mini-Mental State Examination (MMSE) (23.75 (23.0; 27.0) and 25.0 (21.0; 27.0) points). Empagliflozin therapy led to the cognitive status normalization after 6 months (26.5 (24.0; 27.0) points according to the MOCA scale and 27.5 (24.0; 28.0) points according to the MMSE). Initially, all patients had a significant increase of NSE (3.60 (2.66; 3.76) ng/ml in the "MET" group, 3.22 (2.94; 3.54) ng/ml in the "MET+EMPA" group, 2.72 (2.13; 2.72) ng/ml in the «Control» group) and NLC (4.50 (3.31; 5.56) ng/ml in the «MET» group, 5, 25 (3.75; 6.25) ng/ml in the «MET+EMPA» group comparing with 3.50 (2.25; 3.50) ng/ml in the «Control» group). Empagliflozin therapy led to a significant decrease in NLC already after 3 months (3.80 (3.25; 3.87) ng/ml), without significant influence on the NSE level. In the experiment, DM was characterized by an increased number of activated microglia and destructured neurons and a decreased number of neurons with a normal structure. Empagliflozin therapy was accompanied by a decrease in the number of immunopositive microglia in the CA1 zone of the hippocampus and an increase in the number of structured neurons.

CONCLUSION: Type 2 diabetes mellitus is characterized by functional and biochemical changes in the central nervous system even under satisfactory glycemic control. Therapy with empagliflozin has a neuroprotective effect, manifested in an improvement in cognitive status and a decrease in NLC level. Empagliflozin reduces neuronal damage and abnormal microglial activation.

KEYWORDS: diabetes mellitus; chronic brain dyscirculation; neuroprotection; sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors; empagliflozin.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) остается одной из ведущих проблем здравоохранения в мире. Среди причин смерти пациентов с СД2 сердечно-сосудистые события продолжают занимать лидирующие позиции, превалируя над чисто «диабетическими» причинами, такими как терминальная стадия диабетической нефропатии или диабетическая кома. Так, около 50% больных СД2 умирают именно от сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо отметить, что в течение последних лет не инфаркт миокарда, привычно считавшийся наиболее грозным макрососудистым осложнением СД2, а нарушение мозгового кровообращения вместе с хронической сердечно-сосудистой недостаточностью (ССН) представляет собой наиболее частую причину смерти этих больных [1]. Наличие СД2 увеличивает риск развития инсульта более чем на 70%, а риск ишемического инсульта при СД больше в 2,27 раза по сравнению с таковым у лиц без СД [2].

Помимо острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), наличие СД2 резко увеличивает риск развития хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК). Однако если частота ОНМК при СД известна и диагностика данного расстройства объективизирована, прежде всего широким внедрением методов своевременной нейровизуализации, ранняя диагностика и лечение ХНМК представляют трудность. ХНМК не вызывает развития очаговой неврологической симптоматики, однако негативно влияет на когнитивный статус, приводит к снижению качества жизни, инвалидизации и даже смерти больных. Одним из приоритетных направлений развития современной диабетологии

может являться своевременное выявление данных нарушений с целью модификации терапии, в том числе сахароснижающей, с включением в нее препаратов, обладающих нейропротективным потенциалом.

Существующие отечественные [3] и зарубежные [4] алгоритмы ведения пациентов с СД2 ставят во главу угла не только и не столько способность антидиабетических препаратов снижать уровень гликемии, сколько сердечно-сосудистую безопасность («non-inferiority») или, что предпочтительнее, эффективность («superiority») препаратов. С этой точки зрения двумя приоритетными классами сахароснижающих лекарственных средств признаны ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (аРГПП-1). Так, представители этих двух классов способны снижать риск наступления общей конечной точки, уменьшать сердечно-сосудистую и общую смертность, а также риск развития инфаркта миокарда и госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности [5]. В то же время, по данным рандомизированных клинических исследований, среди широкого арсенала современных сахароснижающих препаратов только два обладают доказанной способностью уменьшать риск развития инсульта при СД — это длительно действующие парентеральные аРГПП-1 семаглутид и дулаглутид [6]. Несмотря на то, что обобщенный анализ не показал способности иНГЛТ-2 снижать частоту инсульта в целом, появляются единичные данные об их потенциальном нейропротективном эффекте. Так, ряд представителей класса, прежде всего высокоселективные эмпаглифлозин (ЭМПА) и дапаглифлозин, способны положительно влиять на течение фибрилляции предсердий [7], тем самым создавая предпосылки к снижению риска кардиоэмболического

подтипа инсульта [8]. В то же время сведения о влиянии современных антидиабетических препаратов, в том числе иНГЛТ-2, на течение ХНМК у пациентов с СД2 практически не представлены в мировой литературе.

Механизмы влияния иНГЛТ-2 на головной мозг также в настоящий момент являются предметом изучения. В эксперименте показано, что для высокоселективных иНГЛТ-2 характерно воздействие на систему mTOR, претерпевающую патологическую гиперактивацию при СД2 и других состояниях, сопровождающихся повышенным анаболизмом [9]. При ОНМК в эксперименте наиболее выраженный защитный эффект реализуют низкоселективные иНГЛТ-2 за счет дополнительной супрессии натрий-глюкозного котранспортера 1 типа, в том числе в головном мозге, что, в свою очередь, приводит к уменьшению ишемического-реперфузионного повреждения и ограничению очага некроза, а также снижению выраженности асептического воспаления [10]. Механизмы влияния иНГЛТ-2 на нервную ткань в условиях хронического нарушения мозгового кровообращения изучены неполно, в том числе, вероятно, в силу того, что влияние данного класса препаратов на ХНМК в целом продолжает изучаться, и однозначное подтверждение их нейропротективного действия в данных условиях пока не получено. До настоящего момента не определено, реализуют ли иНГЛТ-2 свое потенциальное нейротропное действие непосредственно на уровне нейронов или через влияние на состояние микроглии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние терапии эмпаглифлозином на функциональные и лабораторные параметры повреждения ЦНС у больных СД2 и в условиях эксперимента исследовать механизмы нейротропного эффекта препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало клиническую и экспериментальную часть. Клиническая часть ставила себе задачей феноменологически продемонстрировать наличие у высокоселективного иНГЛТ-2 ЭМПА нейропротективного эффекта при ХНМК и изучить взаимосвязь данного эффекта с уровнем контроля гликемии. Экспериментальная часть была направлена на прицельное изучение механизмов нейротропного эффекта ЭМПА при ХНМК на фоне СД2.

Место и время проведения исследования

Место проведения. Клиническая часть исследования проводилась на базе НМИЦ им. В.А. Алмазова и ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Экспериментальная часть исследования выполнялась в Центре доклинических и трансляционных исследований НМИЦ им. В.А. Алмазова и в Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Института экспериментальной медицины.

Время исследования. Набор пациентов в клиническую часть исследования и наблюдение за ними продолжались с декабря 2021 по июнь 2023 гг. Экспериментальная часть исследования выполнялась с марта 2022 по июнь 2023 гг.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые популяции

В исследование были включены пациенты с СД2, получавшие монотерапию метформином (МЕТ). В случае, если пациенты имели целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [3], что оценивалось исходя из их возраста и сопутствующей патологии, они были включены в группу «МЕТ» ($n=19$) — коррекция терапии не проводилась. В том случае, если HbA_{1c} превышал целевой уровень не более чем на 2,5%, к терапии добавлялся иНГЛТ-2 эмпаглифлозин (эти пациенты составили группу «МЕТ+ЭМПА», $n=20$) на последующие 6 мес. Кроме того, была создана группа контроля, $n=16$, состоявшая из добровольцев в возрасте от 40 до 75 лет, не имевших СД, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и других значимых сопутствующих патологий.

Критерии включения в группы «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА»:

- возраст 40–75 лет;
 - СД2;
 - монотерапия МЕТ не менее 3 мес. до включения в исследование;
 - получение стабильной эффективной антигипертензивной, гиполипидемической и другой сопутствующей терапии не менее 3 мес. до включения в исследование.
- Основные критерии невключения (для всех групп):*
- хроническая болезнь почек С4 и С5;
 - уровень АЛТ, АСТ в крови в 3 и более раз выше верхней границы нормы; уровень билирубина в 2 и более раз выше верхней границы нормы;
 - хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса;
 - злокачественные новообразования;
 - воспалительные заболевания кишечника и иные патологии, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции или требующие специфической терапии;
 - применение системных глюкокортикостероидов.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка путем разбиения на группы.

Дизайн исследования

Исследование представляло собой проспективное сравнительное нерандомизированное интервенционное исследование.

В группе «МЕТ» однократно, а в группе «МЕТ+ЭМПА» исходно, через 3 и 6 мес. выполнялись следующие исследования:

1. Анализ жалоб и данных анамнеза пациента, физикальный осмотр, оценка антропометрических параметров.
2. Уровень HbA_{1c} .
3. Анализ крови на маркеры нейронального повреждения: нейронспецифическая енолаза (НСЕ), легкие цепи нейрофиламента (ЛЦН).
4. Изучение когнитивной функции с использованием валидизированных международных шкал (Монреальская шкала когнитивной оценки (МОСА), Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)).

В группе контроля однократно осуществлялось общеклиническое обследование и определение концентрации маркеров нейронального повреждения, в связи с тем, что для данных маркеров отсутствует единый референсный интервал.

Описание медицинского вмешательства

У больных с СД2 с HbA_{1c} , превышавшим целевой не более, чем на 2,5% на фоне монотерапии МЕТ, производилось назначение эмпаглифлозина (Джардинс, Берингер Ингельхайм Фарма, Германия) в дозе 10 мг per os. Через 3 мес. осуществлялась повторная оценка уровня HbA_{1c} — в случае, если целевой уровень был достигнут, то дозу эмпаглифлозина оставляли прежней. В случае недостижения целевого уровня HbA_{1c} через 3 мес. дозу увеличивали до 25 мг.

При недостижении в группе «МЕТ+ЭМПА» целевого уровня HbA_{1c} или снижении концентрации HbA_{1c} менее, чем на 1,0% за 6 мес., сахароснижающая терапия корректировалась, в том числе с добавлением третьего препарата.

Методы

Концентрации НСЕ и ЛЦН определялись в сыворотке крови иммуноферментным методом на анализаторе Cobas Roche с использованием наборов NSE Elycsis (Roche) и Bio-Techne соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Задачей экспериментальной части исследования стало изучение возможных механизмов нейротропных эффектов ИНГЛТ-2 ЭМПА в условиях СД2.

Исследуемая популяция и дизайн исследования

Исследование проводилось на крысах-самцах стока Wistar. В течение 4 недель и далее на протяжении эксперимента животные находились на диете с повышенным содержанием насыщенных жиров (22%). Через 4 недели от начала опыта внутрибрюшинно вводился раствор никотинамида, через 15 минут — раствор стрептозотоцина для моделирования СД [11].

Через 4 недели животные были разделены на группы: «СД» (n=5), в которой не назначалось никакое лечение, и «СД+ЭМПА» (n=4) — этим животным был назначен ЭМПА 2 мг/кг per os 1 раз в день на последующие 8 недель. Кроме того, была создана группа здорового контроля («Контроль»), n=5.

После введения стрептозотоцина, перед началом лечения и на протяжении 8 недель терапии, один раз в неделю осуществлялось определение гликемии.

Через 8 недель крысы были подвергнуты эвтаназии, и было произведено извлечение биоматериала головного мозга для последующего иммуногистохимического исследования.

Описание медицинского вмешательства

Моделирование СД2 и верификация развития СД

Через 4 недели от начала эксперимента внутрибрюшинно вводился раствор никотинамида (Sigma-Aldrich, США) 230 мг/кг, через 15 минут — раствор стрептозотоци-

на (Sigma-Aldrich, США) 60 мг/кг. На 2-е и 3-и сутки после этого производилось определение гликемии с помощью глюкометра Accu Check Active путем пункции хвостовой вены. При выявлении в двух измерениях, выполненных в разные дни, гликемии, равной или более 11,1 ммоль/л, был диагностирован СД. При обнаружении меньших показателей гликемии хотя бы в одном из измерений выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест: определение гликемии натощак и через 15, 30 и 60 мин. после зондового введения 40% раствора глюкозы 3 г/кг массы тела крысы. При выявлении в любой из точек гликемии, равной или больше 11,1 ммоль/л, диагностировался СД. В случае обнаружения меньших значений гликемии животные исключались из эксперимента.

Методы

Проведение иммуногистохимического исследования

После эвтаназии во всех группах производилось извлечение головного мозга с сохранением мягкой мозговой и паутинной оболочек, фиксация в цинк-этанол-формальдегиде [12], обезвоживание и заливка в парафин. Морфологическому исследованию подвергали фронтальные срезы конечного мозга толщиной 5 мкм на уровне $-3,36 \pm 0,12$ мм относительно брегмы. С целью оценки морфологического состояния нейронов зоны CA1 гиппокампа срезы окрашивали толуидиновым синим по методу Ниссля. Производилось выявление микроглиоцитов в структурах переднего мозга при помощи иммуноцитохимического маркирования с использованием козьих поликлональных антител к Iba-1 в разведении 1:1000 (Abcam, Великобритания). В качестве вторичных реагентов использовали набор VECTASTAIN Universal Quick HRP kit (Vector Labs, США). Пероксидазную метку выявляли с использованием диаминобензидинового хромогена (DAB+; Agilent, США).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics-22 (IBM, США) и Statistica-10 (Statsoft, США). Статистический анализ производился при помощи непараметрических методов. Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскала-Уоллиса и Манна-Уитни для независимых выборок с применением непараметрического дисперсионного анализа (апостериорное попарное сравнение групп при помощи критерия Данна). Все показатели представлены в виде «медиана (25%; 75%)». Значения p меньше 0,05 рассматривались как значимые.

Этическая экспертиза

Пациентам разъяснялась суть исследования, возможные риски и осуществлялось подписание информированного согласия. Исследование было одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 22.11.2021 г. (протокол №11/2021) и этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова 04.07.2022 г. (протокол №07-22-01С).

Все процедуры, выполненные с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по контролю

Таблица 1. Исходные клинико-anamnestические характеристики пациентов

Параметры	Контроль (n=16)	МЕТ (n=19)	МЕТ+ЭМПА (n=20)
Возраст, лет (Me (25%; 75%))	52,0 (47,0; 61,0)	64,0 (54,5; 67,0)	66,0 (58,5; 69,5)*
Анамнез СД, лет (Me (25%; 75%))	0	3,5 (2,0; 11,0)	5,5 (2,5; 9,75)
Наличие ГБ (n, %)	0 (0)	15 (78,9)	13 (65,0)
Наличие ИБС (n, %)	0 (0)	1 (5,3)	2 (10,0)
Наличие полинейропатии (n, %)	0 (0)	7 (36,8)	11 (55,0)
Наличие ретинопатии (n, %)	0 (0)	2 (10,5)	3 (15,0)
Наличие нефропатии (n, %)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)
Курение (n, %)	3 (18,75)	2 (10,5)	0 (0)
Отягощенная наследственность по СД (n, %)	4 (25,0)	6 (31,6)	6 (30,0)
Отягощенная наследственность по ССЗ (n, %)	10 (62,5)	7 (36,8)	4 (20,0)

Примечание: * — $p < 0,05$, по сравнению с группой «Контроль». СД — сахарный диабет; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 2. Показатели гликированного гемоглобина и массы тела в группах «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА»

	Контроль	МЕТ	МЕТ+ЭМПА		
			исходно	3 мес.	6 мес.
HbA _{1c} , %	-	6,5 (6,1; 6,7)	8,5 (7,7; 9,1)#	7,2 (7,0; 8,4)#*	7,3 (6,7; 7,8)#
Масса тела, кг	73,5 (60,5; 85,0)	92,0 (78,0; 99,5)*	93,5 (83,5; 108,0)*	84,0 (83,5; 84,5)**#	84,5 (83,0; 83,5)**#

Примечание: * — $p < 0,05$, по сравнению с группой «Контроль», # — $p < 0,05$, по сравнению с группой «МЕТ», * — $p < 0,05$, по сравнению с предыдущим измерением.

содержания и использования лабораторных животных (IACUC) НМИЦ им. В.А. Алмазова. Исследование было одобрено IACUC, протокол ПЗ_22_2_СиманенковаАВ_V2 от 16.02.2022.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая часть исследования

В таблице 1 представлены исходные характеристики пациентов групп контроля, «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА».

Медиана возраста в группе «МЕТ» составила 64 года, при этом 11 человек (57,9 %) относились к пожилому возрасту, в соответствии с классификацией ВОЗ, в группе «МЕТ+ЭМПА» медиана возраста составила 66 лет, 12 человек (60,0 %) относились к пожилому возрасту, в связи с чем целевым для них следовало считать уровень HbA_{1c} менее 7,5% [3].

Исходно в группе «МЕТ» уровень HbA_{1c} был целевым у всех пациентов в соответствии с обозначенными выше критериями включения, а в группе «МЕТ+ЭМПА» уровень HbA_{1c} превышал целевой (8,5 (7,7; 9,1) % (табл. 2). Добавление к терапии ЭМПА уже через 3 мес. в целом привело к достижению целевых показателей гликемии, которые сохранялись и через 6 мес. При этом через 3 мес. приема ЭМПА в дозе 10 мг 14 пациентов имели нормализацию уровня HbA_{1c}, а 6 пациентам потребовалось увеличение дозы ЭМПА до 25 мг. За 6 мес. терапии 4 пациента не продемонстрировали снижения концентрации HbA_{1c} на 1% и более или достижения целевого уровня данного показателя, в связи с чем, по окончании исследования, их терапия была усилена введением третьего препарата.

Изначально пациенты с СД (групп «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА») имели большую массу тела, чем здоровые добровольцы группы «Контроль». Добавление к терапии ЭМПА привело к достоверному снижению массы тела по сравнению с исходным уровнем уже через 3 мес. и удержанию ее через 6 мес. (табл. 2).

Исходный уровень HCE и ЛЦН был достоверно выше у пациентов групп «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА», чем у здоровых добровольцев, причем различий между группами «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА» не было, несмотря на то, что пациенты группы «МЕТ» имели целевой уровень HbA_{1c}. Комбинированная терапия МЕТ и ЭМПА не вызвала изменений в концентрации HCE, при этом привела к достоверному снижению концентрации ЛЦН уже через 3 мес. и поддержанию данного показателя на нормальном уровне, не отличном от такового в группе «Контроль» (рис. 1).

Как у пациентов группы «МЕТ», так и у пациентов группы «МЕТ+ЭМПА», изначально наблюдалось снижение когнитивных функций при оценке с помощью шкал МОСА и MMSE (рис. 2). Добавление к терапии ЭМПА привело к улучшению когнитивного статуса уже через 3 мес., по данным шкалы MMSE, и нормализации показателей через 6 мес., по данным обеих шкал.

Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между выраженностью когнитивного дефицита и концентрацией маркеров нейронального повреждения, с одной стороны и длительностью анамнеза СД, уровнем HbA_{1c}, массой тела — с другой. В то же время мы обнаружили отрицательную корреляционную связь между концентрацией ЛЦН и показателями когнитивного статуса, выраженными в баллах по шкалам МОСА и MMSE ($r = -0,512$, $p = 0,005$ и $r = -0,703$, $p = 0,000$ соответственно) (рис. 3).

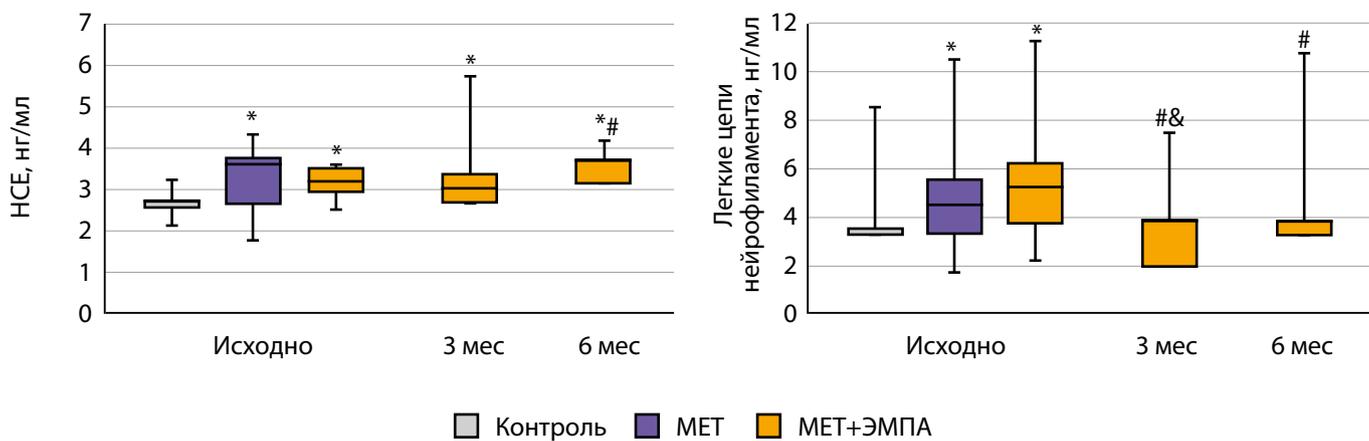


Рисунок 1. Уровень маркеров нейронального повреждения в группах «MET» и «MET+ЭМПА».

* — $p < 0,05$, по сравнению с группой «Контроль», # $p < 0,05$, по сравнению с группой «MET», & — $p < 0,05$, по сравнению с предыдущим измерением.

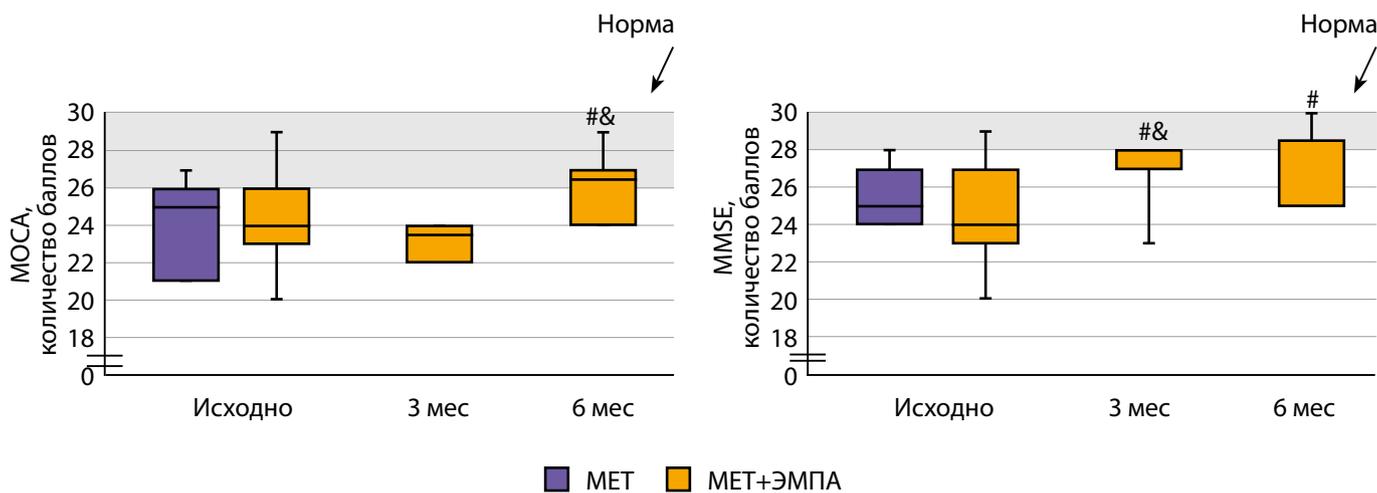


Рисунок 2. Показатели когнитивного статуса в группах «MET» и «MET+ЭМПА».

— $p < 0,05$, по сравнению с группой «MET», & — $p < 0,05$, по сравнению с предыдущим измерением.

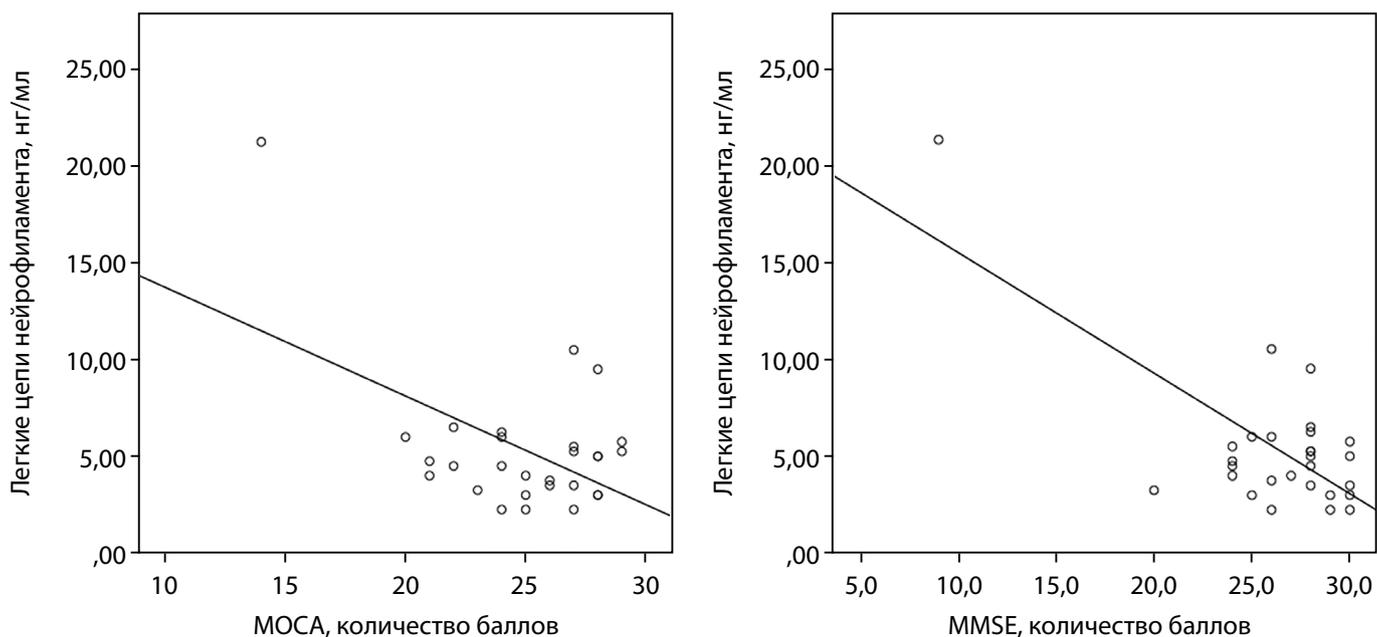


Рисунок 3. Корреляционная взаимосвязь между уровнем ЛЦН и показателями когнитивного статуса.

Таблица 3. Динамика гликемии (ммоль/л) крыс групп «Контроль», «СД» и «СД+ЭМПА»

	После СТР (4 нед)	Перед лечением (8 нед)	9 нед	10 нед	11 нед	12 нед	13 нед	14 нед	15 нед	16 нед
Контроль	5,8 (5,3; 6,7)	5,5 (5,1; 7,1)	6,3 (5,4; 7,2)	5,7 (5,5; 6,1)	6,0 (5,5; 6,7)	5,7 (5,1; 6,0)	5,9 (5,1; 6,1)	5,9 (5,3; 6,1)	5,7 (5,1; 6,1)	6,4 (6,1; 6,9)
СД	17,6 (11,9; 21,2)*	13,9 (11,5; 16,1)*	13,1 (12,2; 14,7)*	13,4 (11,7; 17,2)*	13,0 (12,5; 18,1)*	14,3 (11,7; 14,7)*	13,2 (11,9; 13,2)*	14,0 (13,0; 14,7)*	12,8 (11,9; 14,0)*	12,2 (11,9; 12,9)*
СД+ЭМПА	17,6 (11,9; 21,2)*	13,9 (11,5; 16,1)*	8,2 (7,8; 9,2)* [†]	7,5 (6,8; 7,9) [†]	7,17 (6,0; 7,2) [†]	7,5 (5,9; 7,7) [†]	7,1 (5,7; 7,6) [†]	7,0 (5,9; 7,1) [†]	7,2 (7,0; 7,7) [†]	6,5 (6,2; 7,1) [†]

Примечание: СТР — стрептозотоцин, * — $p < 0,05$, по сравнению с группой «Контроль», [†] — $p < 0,05$, по сравнению с группой «СД».

Экспериментальная часть исследования

У 2 животных не удалось смоделировать СД, и количество крыс было увеличено с целью достижения исходно заявленного. Показатели гликемии животных на протяжении эксперимента представлены в таблице 3. Терапия ЭМПА позволила достичь удовлетворительного контроля гликемии.

При окраске на толуидиновый синий по методу Ниссля было выявлено, что количество нейронов с неизменной морфологией в группе «СД» достоверно меньше, чем в группе «Контроль». Терапия ЭМПА привела к увеличению количества нейронов с нормальной структурой по сравнению с группой «СД», однако это число оставалось меньше такового в группе «Контроль» (рис. 4А).

Напротив, число нейронов, утративших нормальную структуру, в группе «СД» было достоверно больше, чем в группе «Контроль». Количество измененных нейронов в группе «СД+ЭМПА» было меньше, чем в группе «СД», и не отличалось от такового в группе «Контроль» (рис. 4Б).

При исследовании препаратов, окрашенных по методу Ниссля, было установлено, что в группе «Контроль» наблюдаются нейроны с отчетливо выраженной, равномерно распределенной хроматофильной субстанцией, светлым ядром и метакроматически окрашенным ядрышком, располагающимся в центре ядра (рис. 5А). В группе «СД» в области СА1 гиппокампа регистрируются как гипо- так и гиперхроматозные нейроны. Практически на протяжении всей области СА1 наблюдаются нейроны, в цитоплазме которых имеются частичные признаки гиперхроматоза (рис. 5Г). В области перехода зоны СА1 в субикулум выявляются нейроны с яркими признаками гиперхроматоза. Наблюдается большое количество сморщенных темноокрашенных нейронов с неровными контурами. Здесь же встречаются клетки с просветленной цитоплазмой, отсутствием хроматофильного вещества, на этом этапе еще сохраняются ядро и ядрышко (рис. 5В). В единичных нейронах практически полностью отсутствует окрашивание на толуидиновый синий, как в цитоплазме нейронов, так и в ядре. Такой тип клеток

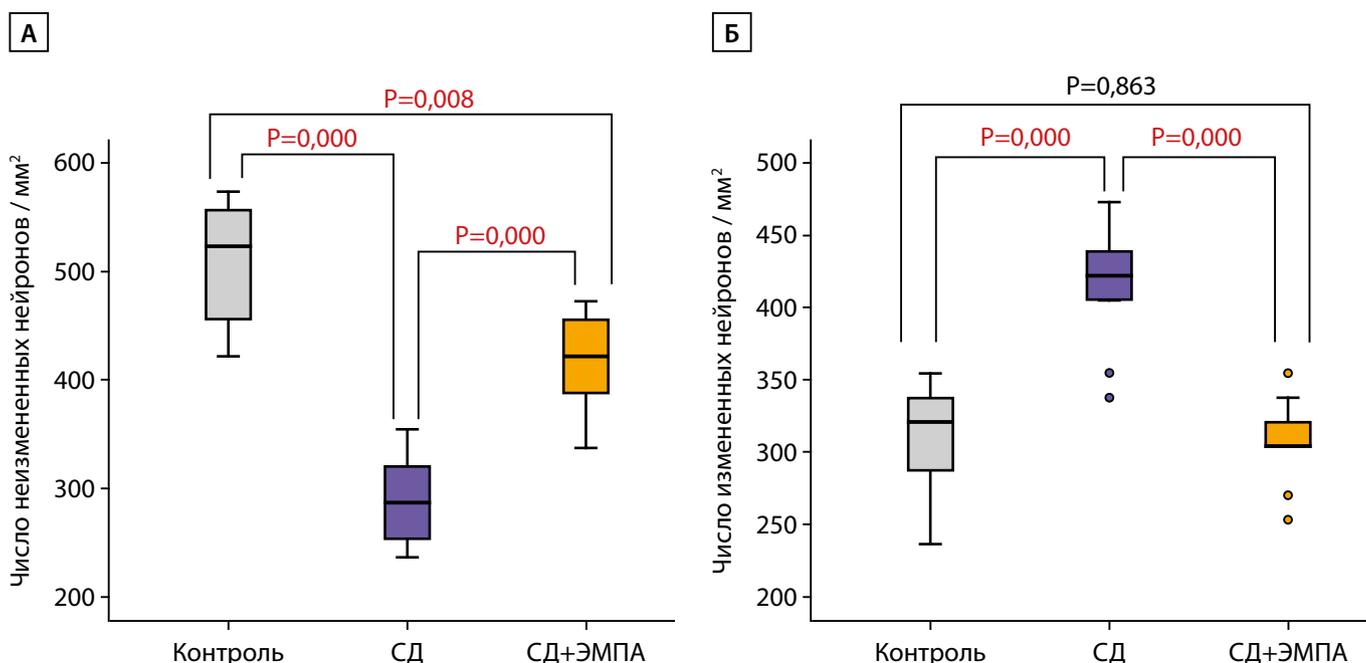


Рисунок 4. Число измененных и неизмененных нейронов в зоне СА1 гиппокампа крысы при окраске толуидиновым синим по Ниссля.

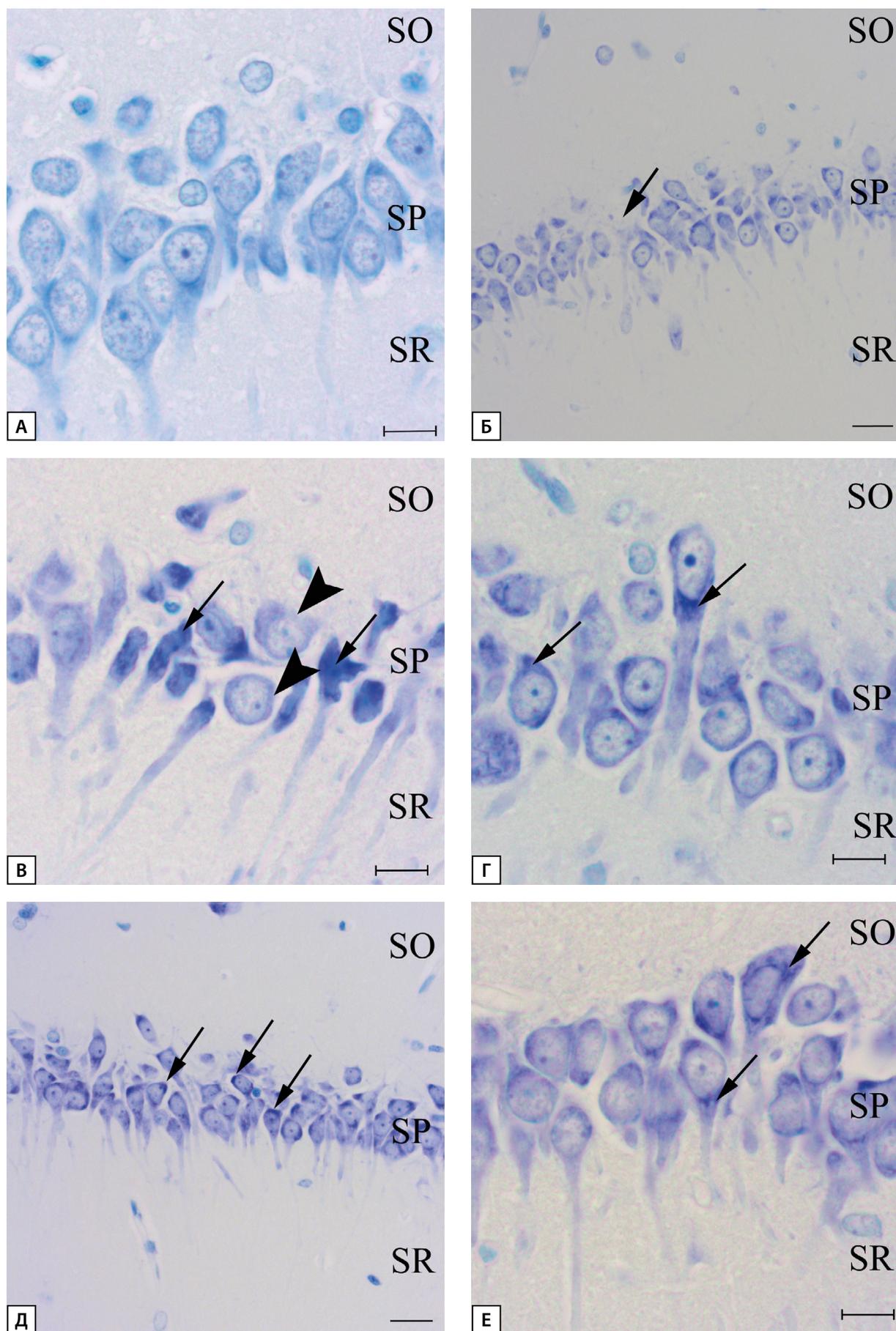


Рисунок 5. Морфология нейронов зоны CA1 гиппокампа крысы. Окраска толуидиновым синим по Нисслю.

А — группа «Контроль», Б-Г — группа «СД», стрелкой отмечен нейрон с едва заметной окраской толуидиновым синим, так называемые клетки-тени (Б), рядом лежат клетки с признаками гиперхроматоза; гиперхроматозные, сморщенные нейроны с изъеденными контурами клетки, головкой стрелки отмечены нейроны с признаками гипохроматоза (В); гиперхромными участками цитоплазмы (Г); Д, Е — группа «СД+ЭМПА», стрелкой отмечены гиперхромные области цитоплазмы отдельных нейронов. Масштабная линейка равна 10 мкм (А, В, Г, Е) и 20 мкм (Б, Д). SO-stratum oriens, SP-stratum pyramidale, SR-stratum radiatum.

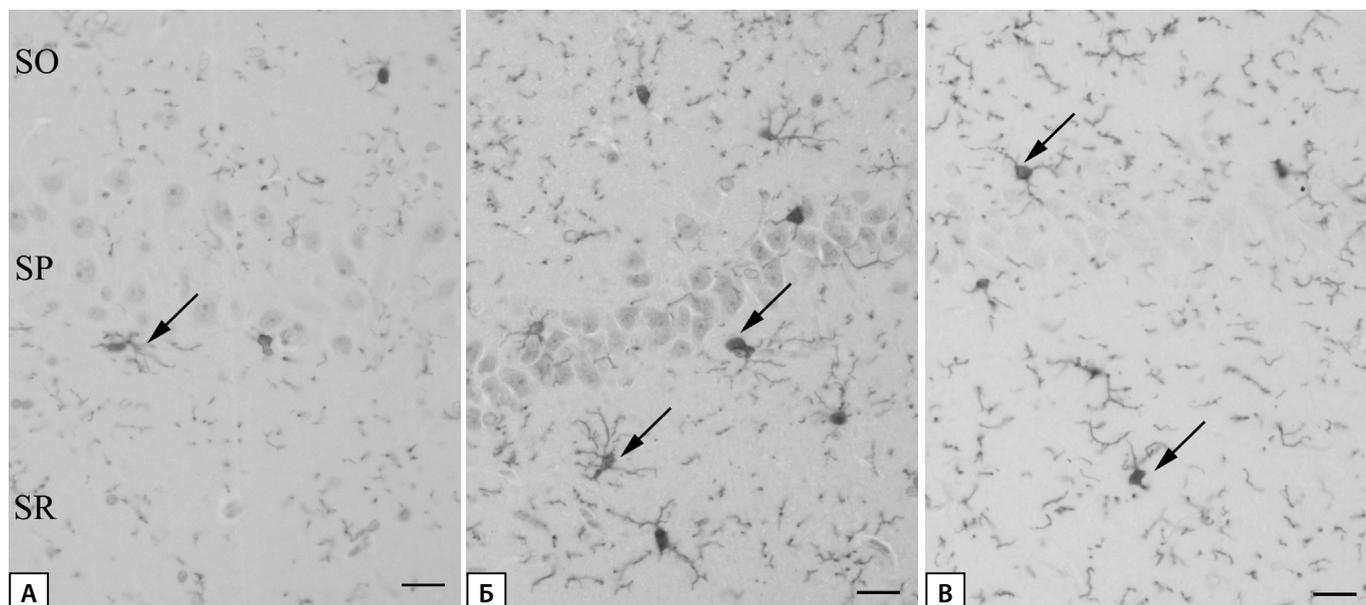


Рисунок 6. Микроглия области CA1 гиппокампа крысы. Иммуногистохимическая реакция на Iba-1.

А — группа «Контроль», Б — группа «СД», В — группа «СД+ЭМПА». Стрелка указывает на тела микроглиоцитов. Масштабный отрезок равен 20 мкм. SO-stratum oriens, SP-stratum pyramidale, SR-stratum radiatum.

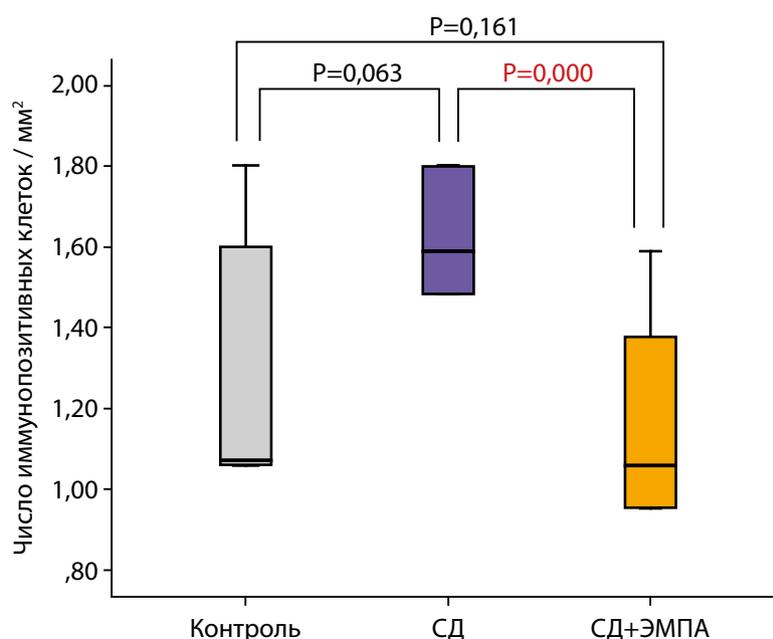


Рисунок 7. Число иммунопозитивных клеток в CA1 области гиппокампа, иммуногистохимическая реакция на Iba-1.

принято называть клетками-тенями (рис. 5Б). Разрушение ядра служит достоверным признаком гибели нейрона. Также встречаются гипертрофированные нейроны, не имеющие видимых изменений. В группе «СД+ЭМПА» у большинства нейронов наблюдаются участки гиперхроматизации в цитоплазме (рис. 5Д, Е). При этом встречается и большое число нормальных нейронов. Клеток с яркими признаками гипер- и гипохроматоза не наблюдалось ни в одном из исследованных случаев.

Иммуногистохимическая реакция на Iba-1 выявила, что в группе «Контроль» клетки микроглии представлены рамифицированным типом и характеризуются небольшим округлым телом и длинными сильноветвящимися отростками. Тела клеток в плоскости среза встречаются

редко и могут располагаться во всех слоях зоны CA1 гиппокампа (рис. 6А). В группе «СД» число микроглиоцитов значительно возрастает. Их тела увеличиваются в размерах, отростки становятся толще, что свидетельствует о переходной к активированной микроглии морфологии. В группе «СД+ЭМПА» число микроглиоцитов больше по сравнению с контрольной группой, но значительно меньше, чем в группе «СД». Здесь микроглиоциты характеризуются рамифицированной морфологией (рис. 6).

Наблюдалась статистическая тенденция ($p=0,063$) к большему числу иммунопозитивных клеток в группе «СД» по сравнению с группой «Контроль». Терапия ЭМПА привела к достоверному снижению числа иммунопозитивных клеток по сравнению с группой «СД» (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Выборки, используемые в клинической части исследования, представляются репрезентативными, так как включают пациентов с СД2 без значимого ограничения по спектру сопутствующих патологий.

Сопоставление с другими публикациями

Полученные нами результаты подтверждают, что СД2 сопровождается развитием патологических изменений в ЦНС, в том числе в условиях удовлетворительного контроля гликемии. Так, в нашем исследовании даже пациенты, имевшие целевой уровень HbA_{1c} на монотерапии МЕТ, демонстрировали наличие когнитивной дисфункции, а также повышение уровня маркеров нейронального повреждения, НСЕ и ЛЦН.

Вариант повреждения ЦНС при СД по типу ХНМК описан в литературе. Одним из объяснений поражения ЦНС, несмотря на удовлетворительный контроль гликемии на момент обследования, может быть феномен «метаболической памяти» [13]. Так, известно, что ранняя интенсивная и одновременно безопасная сахароснижающая терапия позволяет предотвратить гликирование белков и липидов, образование активных форм кислорода, тем самым способствуя профилактике развития поздних микро- и макрососудистых осложнений. Напротив, длительно существующий неудовлетворительный контроль гликемии интенсифицирует указанные выше процессы, предрасполагая к развитию осложнений, в том числе со стороны ЦНС.

Другие механизмы формирования функциональных и биохимических изменений со стороны ЦНС при СД, вне прямой зависимости от контроля гликемии, могут сводиться к развитию асептического воспаления в ЦНС, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера, а также нарушению нейрогенезу. Известно, что процессы нейрогенеза в лимбической системе играют одну из ключевых ролей в обучении, запоминании информации. СД2 является независимым фактором риска замедления нейрогенеза и формирования несовершенных нейронных сетей [14].

Как упоминалось выше, в своем исследовании мы также показали, что СД2 характеризуется повышением уровня НСЕ и ЛЦН. Эти маркеры специфичны для поражения нервной ткани различного генеза: острогического нарушения мозгового кровообращения, травматического повреждения, нейродегенеративного заболевания. Однако данные о повышении их при СД, в качестве маркеров ХНМК без инсульта, немногочисленны. Представлено несколько работ, описывающих взаимосвязь между уровнем НСЕ и выраженностью диабетической полинейропатии [15, 16]. В 2023 г. были опубликованы результаты исследования, описывающие повышенный уровень НСЕ в сочетании с высокой концентрацией С-реактивного белка в качестве предиктора развития диабетической периферической полинейропатии в течение ближайших 5 лет [17]. В литературе представлены также единичные сведения о повышении уровня ЛЦН у пациентов с СД2, опять же преимущественно в качестве индикатора диабетической нейропатии [18]. В то же время в 2023 г. S. Ciardullo впервые продемонстрировал, что СД2, без-

относительно выраженности периферической нейропатии, ассоциируется с повышением ЛЦН, и что последнее коррелирует с тяжестью когнитивного дефицита [19].

Мы показали, что НСЕ и ЛЦН повышены у пациентов с СД2, при этом их концентрация не коррелирует с длительностью СД, степенью контроля гликемии и другими клинико-лабораторными параметрами, в то же время уровень ЛЦН отрицательно коррелирует с когнитивной функцией, определенной с помощью обеих использованных нами шкал, МОСА и MMSE. Более того, именно концентрация ЛЦН способна претерпевать динамику на фоне лечения, также одновременно с улучшением когнитивного статуса. В этой связи мы полагаем, что уровень ЛЦН может рассматриваться как маркер хронического повреждения ЦНС у пациентов с СД и служить в качестве метода ранней диагностики данного расстройства. Кроме того, этот показатель может обсуждаться в качестве маркера эффективности лечения, а именно реализации плейотропных нейропротективных свойств сахароснижающих препаратов.

Наше исследование продемонстрировало, что к таким препаратам, имеющим плейотропный защитный эффект в отношении ЦНС, может относиться высокоселективный иНГЛТ-2 ЭМПА. Так, мы показали, что добавление ЭМПА к терапии МЕТ приводит к улучшению когнитивной функции, что сопровождается снижением уровня ЛЦН. Полученные нами данные позволяют предполагать, что улучшение контроля гликемии на фоне комбинированной терапии МЕТ и ЭМПА вносит вклад в защиту ЦНС, однако может не являться ведущим. Так, достоверно более низкий уровень ЛЦН и лучший когнитивный статус в группе «МЕТ+ЭМПА» по сравнению с группой «МЕТ» при сходно удовлетворительном контроле гликемии в указанных группах позволяет предположить, что нейротропный эффект ЭМПА является самостоятельным и не обусловлен лишь положительным влиянием препарата на углеводный обмен. В пользу гипотезы о наличии у ЭМПА самостоятельного плейотропного эффекта в отношении ЦНС служит и отсутствие достоверной корреляционной связи между функциональными и биохимическими показателями ЦНС и клинико-анамнестическими характеристиками, такими как длительность анамнеза СД и уровень HbA_{1c} . В то же время требуется дальнейшее динамическое наблюдение за пациентами с оценкой когнитивного статуса и маркеров нейронального повреждения, с тем чтобы определить, сохраняется ли выявленный нейропротективный эффект на фоне длительной экспозиции эугликемии. ЭМПА относится к высокоселективным иНГЛТ-2 и оказывает избирательное воздействие на натрий-глюкозные котранспортеры (НГЛТ) 2 типа, которые, как известно, преимущественно экспрессированы в почках. В то же время в последние годы появляется все больше сведений о наличии натрий-глюкозных переносчиков как первого, так и второго типов в ткани головного мозга и в эндотелии сосудов. В частности, НГЛТ 2 типа обнаружен в микрососудах гематоэнцефалического барьера, а также в области миндалевидного тела, гипоталамуса, ядра солитарного тракта [20]. Достаточно широкая представленность НГЛТ в различных регионах головного мозга создает предпосылки для реализации нейропротективного эффекта иНГЛТ-2. В то же время сами механизмы нейротропного эффекта данного класса

препаратов остаются предметом изучения преимущественно в условиях эксперимента.

В ряде работ описан нейропротективный эффект ЭМПА на модели ишемического-реперфузионного повреждения на фоне экспериментального ишемического инсульта [21, 22]. Данная модель представляется не вполне применимой в нашем случае, так как задачей настоящего исследования было изучение повреждения головного мозга в условиях ХНМК при СД. В эксперименте было показано, что ЭМПА предотвращает прогрессирование когнитивного дефицита у мышей с СД. Данное положительное влияние препарата, по мнению авторов, наиболее вероятно, связано с уменьшением выраженности оксидативного стресса и сопровождается усилением экспрессии мозгового нейротрофического фактора, BDNF [23].

Кроме того, одним из описанных механизмов влияния иНГЛТ-2 на ЦНС, и в особенности высокоселективного ЭМПА, может быть воздействие на систему mTOR. Известно, что состояния хронически повышенного анаболизма, к которым можно отнести ожирение и СД2, вызывают гиперактивацию данной системы [9], что, в свою очередь, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, усилению оксидативного стресса, прогрессированию воспаления, а также способствует нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и даже вызывает в головном мозге нарушения инсулинового сигналинга, подобные таковым при нейродегенеративных процессах, в частности, при болезни Альцгеймера. Ингибирование НГЛТ 2 типа приводит к снижению патологической гиперактивации системы mTOR, тем самым нивелируя описанные выше процессы [9, 10].

Результаты проведенного нами исследования подтвердили, что одним из механизмов нейропротективного действия высокоселективных иНГЛТ-2 является уменьшение выраженности асептического воспаления непосредственно в ткани головного мозга. Так, в эксперименте на животных мы показали, что СД2 сопровождается увеличением количества рамифицированной микроглии в СА-1 зоне гиппокампа по сравнению с группой здорового контроля. Применение ЭМПА позволяет уменьшить выраженность данных патологических изменений. С учетом того, что указанные изменения наблюдались на фоне достижения удовлетворительного контроля гликемии при помощи терапии ЭМПА, нельзя исключить положительное влияние улучшения гликемического профиля. В то же время ранее мы продемонстрировали, что подобный протективный эффект характерен именно для высокоселективных в отношении НГЛТ 2 типа препаратов [24] и практически не реализуется у низкоселективных иНГЛТ-2, несмотря на сопоставимо удовлетворительный контроль гликемии, что позволяет предполагать также наличие у ЭМПА самостоятельного положительного влияния на состояние микроглии. Кроме того, мы выяснили, что ЭМПА способен оказывать протективный эффект в отношении самих нейронов, что характеризуется обнаружением в данной группе нейронов с нормальной структурой, ядром, без признаков гипер- или гипохроматоза. Следовательно, мы можем предполагать, что защитный эффект ЭМПА реализуется как на уровне нейронов, так и на уровне микроглии и может быть лишь отчасти обусловлен улучшением гликемического профиля.

Клиническая значимость результатов

Мы подтвердили, что СД2, даже при удовлетворительном контроле гликемии, сопровождается повреждением ЦНС, что требует активного и своевременного выявления, а также предложили лабораторный маркер, способствующий диагностике ХНМК при СД, который может быть использован в клинической практике. Мы показали, что ЭМПА обладает нейропротективным потенциалом, что позволяет рекомендовать его в качестве приоритетного препарата для лечения пациентов с СД и признаками ХНМК.

Ограничения исследования

Ограничением исследования может быть включение в него только одного представителя класса иНГЛТ-2, что не позволяет делать выводы о том, является ли выявленное нейропротективное действие класс- или препарат-эффектом. Кроме того, необходимо дальнейшее динамическое наблюдение за пациентами для подтверждения того, что низкий уровень маркеров нейронального повреждения и удовлетворительный когнитивный статус сохраняются на фоне длительной экспозиции эугликемии. Наконец, дизайн экспериментальной части исследования не позволяет однозначно ответить на вопрос, каков вклад нормализации гликемического профиля в реализацию нейропротективного эффекта ЭМПА. В этой связи представляется целесообразным комплексное рассмотрение данного исследования, клиническая часть которого позволила подтвердить, что ЭМПА обладает самостоятельным плейотропным защитным эффектом в отношении ЦНС, а экспериментальная часть осветила подлежащие механизмы.

Направления дальнейших исследований

Целесообразно проведение аналогичного по дизайну исследования с включением в него низкоселективных иНГЛТ-2. Кроме того, актуальным является сопоставление нейропротективного потенциала иНГЛТ-2 в условиях ХНМК с действием препаратов других классов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы показали, что СД2, даже в условиях удовлетворительного гликемического контроля, приводит к развитию биохимических и функциональных нарушений со стороны ЦНС. Данные патологические изменения являются потенциально обратимыми и могут быть нивелированы назначением препаратов с нейропротективным потенциалом, какой, по результатам проведенного нами исследования, был доказан для высокоселективного иНГЛТ-2 ЭМПА. Механизм нейротропного эффекта ЭМПА, вероятно, обусловлен как непосредственным уменьшением повреждения нейронов, так и снижением патологической гиперактивации микроглии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-20163, <https://rscf.ru/project/22-25-20163/> и гранта Санкт-Петербургского научного фонда, соглашение от 14.04.2022 №43/2022.

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

Участие авторов. Симаненкова А.В., Фукс О.С., Тимкина Н.В., Суфияева Д.А., Кирик О.В. — существенный вклад в получение, анализ и интерпретацию результатов, написание статьи; Коржевский Д.Э., Власов Т.Д., Каронова Т.Л. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследо-

вания, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности 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

1. 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>
2. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, et al. Diabetes and Stroke: What Are the Connections? *J Stroke*. 2023;25(1):26-38. doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2022.02306>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»: (11-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2023. — №25. — С. 1-231. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov A Yu, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 11th edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(25):1-231 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
4. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S1-S2. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-Sint>
5. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):205. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01400-9>
6. Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;51(2):666-669. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027557>
7. Pandey AK, Okaj I, Kaur H, Belley-Cote EP, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(17):e022222. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022222>
8. Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):100. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01293-8>
9. Mao Z, Zhang W. Role of mTOR in Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2043. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19072043>
10. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, et al. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules*. 2021;26(23):7213. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26237213>
11. Bayrasheva VK, Babenko AY, Dobronravov VA, et al. Uninephrectomized High-Fat-Fed Nicotinamide-Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: A Model for the Investigation of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016(151):1-18. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8317850>
12. Korzhevskii DE, Sukhorukova EG, Kirik OV, et al. Immunohistochemical demonstration of specific antigens in the human brain fixed in zinc-ethanol-formaldehyde. *Eur J Histochem*. 2015;59(3):2530. doi: <https://doi.org/10.4081/ejh.2015.2530>
13. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, et al. The «Metabolic Memory» Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients*. 2017;9(5):437. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9050437>
14. Bachor TP, Suburo AM. Neural Stem Cells in the Diabetic Brain. *Stem Cells Int*. 2012;2012:1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/820790>
15. Li J, Zhang H, Xie M, et al. NSE, a potential biomarker, is closely connected to diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3405-10. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0590>
16. Kandasamy S, Krishnan B, Shivkumar G, et al. Serum neuron-specific enolase as a biomarker in diagnosing diabetic peripheral neuropathy: A cross-sectional study. *Asian Journal of Medical Sciences*, 13(12), 92-96. doi: <https://doi.org/10.3126/ajms.v13i12.46183>
17. Lin CC, Li CI, Liu CS, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(1):e003197. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003197>
18. Maalmi H, Strom A, Petrera A, et al. Serum neurofilament light chain: a novel biomarker for early diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetologia*. 2023;66(3):579-589. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05846-8>
19. Ciardullo S, Muraca E, Bianconi E, et al. Diabetes Mellitus is Associated With Higher Serum Neurofilament Light Chain Levels in the General US Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(2):361-367. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac580>
20. Nguyen T, Wen S, Gong M, et al. Dapagliflozin Activates Neurons in the Central Nervous System and Regulates Cardiovascular Activity by Inhibiting SGLT-2 in Mice. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2020;13:2781-2799. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S258593>
21. Abdel-Latif RG, Rifaai RA, Amin EF. Empagliflozin alleviates neuronal apoptosis induced by cerebral ischemia/reperfusion injury through HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *Arch Pharm Res*. 2020;43(5):514-525. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01237-y>
22. Al Mudhafar AM, Abed FN, Abosooda M, et al. Neuroprotective Effect of Empagliflozin on Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Model. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;25(3):4876-4887
23. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0148-1>
24. Симаненкова А.В., Фукс О.С., Тимкина Н.В., и др. Экспериментальное исследование нейропротективного эффекта ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2022. — Т. 108. — №9. — С. 1222-1238. [Simanenkova AV, Fuks OS, Timkina NV, et al. An Experimental Study of the Neuroprotective Effect of Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors. *J Evol Biochem Phys*. 2022;108(9):1222-1238 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31857/50869813922090035>

Рукопись получена: 07.08.2023. Одобрена к публикации: 28.11.2023. Опубликовано online: 30.08. 2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Симаненкова Анна Владимировна, к.м.н. [Anna V. Simanenkova, PhD]; адрес: Россия, 194156, Санкт-Петербург, проспект Пархоменко, д.15 [address: 15 Parhomenko av., 194156 Saint-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3300-1280>; SPIN-код: 3675-9216; e-mail: annasimanenkova@mail.ru

Фукс Оксана Станиславовна [Oksana S. Fuks]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-5027>; SPIN-код: 2899-7812; e-mail: fuks_os@mail.ru

Тимкина Наталья Владимировна [Natalya V. Timkina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>; SPIN-код: 6259-7745; e-mail: n.timkina2014@yandex.ru

Суфиева Дина Азатовна, к.б.н. [Dina A. Sufieva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0048-2981>; SPIN-код: 3034-3137; e-mail: dinobrione@gmail.com

Кирик Ольга Викторовна, к.б.н. [Olga V. Kirik, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6113-3948>; SPIN-код: 5725-8742; e-mail: olga_kirik@mail.ru

Коржевский Дмитрий Эдуардович, д.м.н., профессор РАН [Dmitrii E. Korzhevskii, PhD, professor of Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>; SPIN-код: 3252-3029; e-mail: DEK2@yandex.ru

Власов Тимур Дмитриевич, д.м.н., профессор [Timur D. Vlasov, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6951-7599>; SPIN-код: 8367-1246; e-mail: tvlasov@yandex.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Симаненкова А.В., Фукс О.С., Тимкина Н.В., Суфиева Д.А., Кирик О.В., Коржевский Д.Э., Власов Т.Д., Каронова Т.Л. Высокоselectивный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозин как средство защиты головного мозга в условиях хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование) // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 44-56. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13336>

TO CITE THIS ARTICLE:

Simanenkov AV, Fuks OS, Timkina NV, Sufieva DA, Kirik OV, Korzhevskii DE, Vlasov TD, Karonova TL. Highly selective sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitor empagliflozin as means of brain protection in conditions of chronic brain dyscirculation. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(4):44-56. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13336>

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ



© М.В. Ярославцева*, О.Н. Бондаренко, Я.А. Эль-Тарави, С.Т. Магеррамова, Е.А. Пигарова, И.Н. Ульянова, Г.Р. Галстян

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Дистальная диабетическая нейропатия является одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) и ассоциируется с медиакальцинозом артерий нижних конечностей, значительным снижением минеральной плотности костной ткани стоп и высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Медиакальциноз является индикатором тяжести и/или продолжительности заболевания, поскольку тесно связан с осложнениями диабета, в особенности с автономной нейропатией. Наличие медиакальциноза является важным маркером будущих сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СД. Изменения фосфорно-кальциевого обмена встречаются у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией или стопой Шарко, когда наблюдается локальный остеопороз стоп и в 90% случаев происходит обызвествление сосудов нижних конечностей, а также изменение уровня витамина D и его метаболитов. Длительность течения СД и состояние компенсации значительно влияют на процесс минерально-костных нарушений. В данном обзоре обсуждаются особенности метаболизма витамина D, важность своевременной диагностики фосфорно-кальциевых нарушений и особенности терапии данной категории больных. Уделяется внимание своевременной диагностике острой стадии стопы Шарко на основании оценки отека костного мозга при проведении МРТ и возможности уменьшения срока иммобилизации пораженной конечности за счет его регресса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; медиакальциноз артерий нижних конечностей; метаболиты витамина D; костный метаболизм; фосфорно-кальциевые нарушения; диабетическая нейроостеоартропатия; стопа Шарко; отек костного мозга; минеральная плотность кости.

ETIOPATHOGENETIC FEATURES OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CHARCOT FOOT

© Marianna V. Yaroslavceva*, Olga N. Bondarenko, Yasmin A. El-Taravi, Sara T. Magerramova, Ekaterina A. Pigarova, Irina N. Ulyanova, Gagik R. Galstyan

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetic neuropathy is one of the most common diabetes mellitus complications associated with mediocalcinosis of the lower extremities, a significant decrease in feet bone mineral density, and a high incidence of cardiovascular disease. In most cases, calcium-phosphorus metabolism changes occur in patients with diabetic neuroarthropathy, or Charcot foot, when we can observe feet local osteoporosis, which in 90% of cases associated with a vessel's calcification of the lower extremities in the majority of diabetes population. A large number of studies presented literature have demonstrated that patients with Charcot foot can have accelerated bone metabolism and increased bone resorption. Patients with Charcot foot often have crucial abnormalities in the calcium-phosphorus parameters, bone metabolism, and levels of vitamin D and its metabolites. In addition, the duration of diabetes mellitus, the degree of its compensation widely affects the development of its micro- and macrovascular complications, which could also accelerate the development of mineral and bone disorders in these types of patients. Multifactorial pathogenesis of these disorders complicates the management of patients with a long and complicated course of diabetes mellitus. This review discusses the peculiarities of vitamin D metabolism, the importance of timely diagnosis in phosphorus-calcium disorders, and the specifics of therapy in these patients. Special attention is paid to the timely diagnosis of the Charcot's foot acute stage based on the bone marrow edema by MRI evaluation and the possibility of reducing the immobilization period.

KEYWORDS: diabetes mellitus; mediocalcinosis; Monckebergs sclerosis; vitamin D metabolites; bone metabolism; calcium-phosphorus disorders; Charcot foot; bone marrow edema; bone mineral density.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП), или стопа Шарко — тяжелое инвалидизирующее состояние, ассоциированное с сахарным диабетом (СД) и диабетическая нейропатия (ДН) [1], проявляющееся стойкой выраженной деформацией стопы с нарушением ее био-

механических свойств и высоким риском формирования обширных язв, что может приводить к развитию гнойно-некротического процесса в мягких тканях стопы и остеомиелиту, повышая риск ампутаций. Пациенты с неудовлетворительным контролем гликемии в течение длительного периода заболевания, сопутствующими хроническими микрососудистыми осложнениями,



такими как хроническая болезнь почек и ДНОАП, имеют значимо более высокий риск последовательных структурных и гемодинамических нарушений, клинические последствия которых ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти [2, 3]. Сведения о частоте ДНОАП чрезвычайно вариабельны, от 0,15% всех пациентов с диабетом до 29% в популяции пациентов с ДН [4]. Противоречивость результатов обусловлена различной трактовкой изменений костной ткани, а также использованием неравнозначных по информативности методов диагностики. Различные исследования по распространенности остеоартропатии выявили высокую частоту ее развития у пациентов с длительностью диабета более 12 лет независимо от возраста, пола и типа диабета. У большинства пациентов процесс односторонний, тогда как двустороннее поражение встречается в 9–25% случаев [5].

Метаболические и структурные изменения в костной ткани при ДНОАП сопряжены с медиакальцинозом (МК) артерий нижних конечностей вследствие ДН, одного из наиболее распространенных осложнений СД. У пациентов со стопой Шарко наблюдается локальный остеопороз стоп, и в 90% случаев происходит обызвествление сосудов стоп и голеней (рис. 1 А, Б) [3]. Выявляемый рентгенологически МК артерий нижних конечностей нередко ошибочно принимают за облитерирующий атеросклероз, что приводит к неверной тактике лечения. Обызвествление стенок артерий может обнаруживаться и у лиц без нарушений углеводного обмена, причем с возрастом частота МК возрастает (от 5% у молодых до 37% у пожилых). При СД МК выявляется в среднем в 3 раза чаще, чем у лиц с нормальным углеводным обменом [6]. По данным ряда исследований, распространенность МК была выявлена у 17–42% пациентов с СД 2 типа (СД2) [7], у 27–40% пациентов с прогрессирующей ХБП [8].

МК является индикатором тяжести и/или длительности заболевания, поскольку он тесно связан с осложнениями диабета, особенно с автономной нейропатией и хронической болезнью почек (ХБП). Данная категория больных находится в группе риска развития минерально-костных нарушений (МКН), которые в свою очередь могут усугублять течение ДНОАП, усиливая резорбцию костной ткани и эктопическую кальцификацию, клиническим следствием которой являются сердечно-сосудистые события и повышение смертности таких пациентов. Особенности метаболизма витамина D в патогенезе МКН при ДНОАП остаются малоизученными [9, 12].

Известно, что пациенты с СД имеют повышенный риск переломов по сравнению с лицами без диабета. В 2021 г. Rabe et al. провели ретроспективный анализ большой группы пациентов с ДНОАП, указывающий на повышенный риск переломов и остеопороза у больных со стопой Шарко в сравнении с больными с СД без Шарко [13]. Исследования минеральной плотности кости (МПК), измеренной при помощи рентгеноденситометрии у пациентов с ДНОАП, показали снижение МПК пораженной стопы по сравнению с контрлатеральной конечностью. Однако данных о снижении МПК в позвоночнике и бедре нет, и это позволяет предположить, что костная патология у данной категории больных носит локальный характер [14, 15].

Патогенез фосфорно-кальциевых нарушений у пациентов с СД малоизучен. На процесс ремоделирования костной ткани у пациентов с СД могут влиять такие факторы, как длительность СД, контроль заболевания, наличие хронических осложнений СД, в том числе ХБП, проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ) или трансплантация солидных органов и получение иммуносупрессивной терапии. В литературе также обсуждается связь дефицита некоторых витаминов с ДНОАП [16, 17].

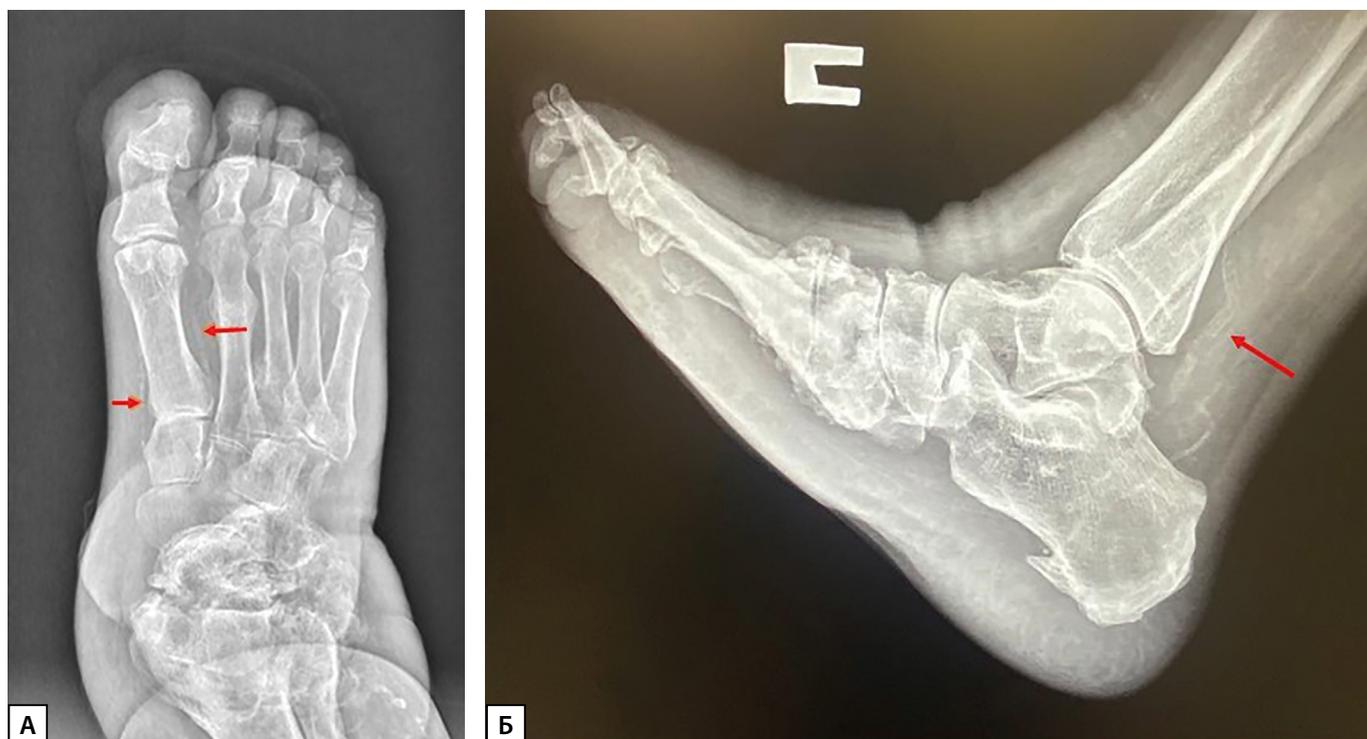


Рисунок 1. А. Рентгенограмма левой стопы пациента с ДНОАП в прямой проекции. (стрелками обозначен медиакальциноз артерий стопы).
Б. Рентгенограмма правой стопы пациента с ДНОАП в боковой проекции (стрелками обозначен медиакальциноз артерий стопы).

В данной статье будет рассмотрено влияние перечисленных факторов на развитие стопы Шарко и их связь с дефицитом витамина D и его метаболизма.

Многофакторность патогенеза ДНОАП затрудняет ведение пациентов с длительным и осложненным течением СД. В данном обзоре обсуждаются этиопатогенетические особенности костного метаболизма у пациентов с СД, осложненным ДНОАП, важность своевременной диагностики фосфорно-кальциевых нарушений и особенности терапии у данной категории больных. Уделяется внимание своевременной диагностике острой стадии стопы Шарко на основании оценки отека костного мозга (ОКМ) при проведении МРТ и возможности уменьшения срока иммобилизации пораженной конечности за счет его регресса.

ЭТИОЛОГИЯ

Стопа Шарко обычно проявляется в виде асептического воспаления и прогрессирующей дегенерации костной ткани, что может приводить к спонтанным переломам и необратимым костным деформациям, что по сути проявляется разобщением процессов синтеза и резорбции костной ткани [1]. Существует гипотеза, что развитие ДНОАП запускается факторами, увеличивающими кровоток в конечностях при наличии у пациента изначальной предрасположенности к данному заболеванию вследствие наличия у него ДН. Такими факторами могут быть: легкая травма, предшествующая язва стопы и даже реваскуляризация. Однако, несмотря на доказанный факт развития остеоартропатии лишь при наличии ДН, прогнозировать ее развитие практически невозможно, так как она возникает далеко не у всех больных даже с выраженной нейропатией.

Согласно данным ряда исследований, МПК у больных СД выявляются в 30–67% случаев на уровне остеопении, а остеопороз — в 7–47% [17, 18]. Сегодня существует множество исследований МПК у больных СД, показывающих, что риск переломов возрастает с увеличением продолжительности диабета и наличием его поздних осложнений. Так, нарушение функции почек приводит к снижению МПК, а диабетическая нейропатия, снижение остроты зрения и цереброваскулярные заболевания — к высокому риску падений и травмам нижних конечностей. Поскольку неудовлетворительный контроль гликемии ассоциирован с высоким риском переломов, большое внимание уделяется влиянию лекарственной терапии диабета. Исследование Meier et al. показало, что противодиабетические препараты из группы тиазолидиндионов, такие как пиоглитазон, увеличивают риск переломов у женщин с СД2 за счет снижения МПК, риск у мужчин менее очевиден [19]. В некоторых исследованиях метформин был связан со снижением риска переломов, а препараты сульфонилмочевины не влияли на МПК или частоту переломов. Ряд исследований инкретиномиметиков (ситаглиптин, лираглутид) продемонстрировал протективное действие на МПК [20], в экспериментальных исследованиях назначение агПП-1 и идПП-4 ассоциировалось с усилением костеобразования и снижением костной резорбции [21]. В исследованиях продемонстрирована статистически значимая связь применения канаглифлозина с высокой частотой

переломов [22, 23]. Напротив, применение других препаратов из группы ингибиторов НГЛТ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) не влияет на риск развития переломов. Учитывая, что неудовлетворительный контроль СД снижает МПК и увеличивает риск переломов, необходима дальнейшая исследовательская работа над этими группами препаратов, чтобы уточнить их влияние на МПК.

ПАТОГЕНЕЗ

Изучение патогенеза стопы Шарко эволюционировало от нейротравматической и нейроваскулярной теории до концепции остеокласто-остеобластного дисбаланса, вызывающего резорбцию кости, деминерализацию и остеопению. Данная теория основана на взаимодействии локальных молекулярно-биологических механизмов, в том числе остеопротегерина (osteoprotegerin — OPG) и лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), являющихся членами семейств лигандов и рецепторов фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor — TNF). Исследования последних лет свидетельствуют о том, что они играют ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности клеток костной ткани [24]. RANKL является ключевым фактором активации остеокластов (ОК). Связываясь со специфическим рецептором ОК, который обозначается как рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В (RANK), RANKL стимулирует резорбирующую активность этих клеток. Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется соотношением продукции OPG и RANKL. OPG, связывая RANKL, предотвращает активирующее влияние последнего на RANK ОК, что снижает как остеокластогенез, так и активность ОК. Ряд исследований показал, что ОК пациентов с острой стадией стопы Шарко проявляли повышенную резорбтивную активность под воздействием RANKL [25], но опубликованы данные, показавшие, что повышенное соотношение RANKL/OPG присутствует только в острой стадии заболевания и не является постоянно повышенным у людей со стопой Шарко.

Система OPG/RANKL играет важную роль как в процессе кальцификации артерий, так и развитии локальной остеопении у больных СД [26]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных системе RANK/RANK-L/OPG, а также существование моноклонального антитела к RANK-L Деносумаба, неясно, можно ли использовать остеопротегерин в качестве потенциальной мишени для разработки новых препаратов терапии МКН.

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ХБП

Длительное течение СД с неудовлетворительным контролем заболевания закономерно ведет к развитию поздних осложнений, в том числе к снижению функции почек. Почки являются ключевым органом, участвующим в фосфорно-кальциевом обмене, а прогрессирование ХБП ведет к дисбалансу процессов костного метаболизма и развитию МКН. МКН при ХБП ассоциированы с аномальным ремоделированием костной ткани, почечной остеодистрофией и внескелетной кальцификацией [27]. Последнее приводит к избыточной кальцификации

сосудов и клапанов сердца и увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, как на додиализных стадиях ХБП [28], так и у пациентов на гемодиализе [29].

Остеопения и остеопороз встречаются у пациентов с ХБП в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции [30–32]. Известно, что риск переломов достоверно увеличивается с возрастом, тяжестью ХБП и продолжительностью диализа у пациентов с ХБП 5Д [33–35]. При этом установлено, что повышенный риск смертности при переломе шейки бедра значительно выше у пациентов со сниженной функцией почек [36]. При ХБП уровни витамина D и всех его метаболитов находятся под влиянием множества патогенетических процессов: снижается активность почечных ферментов — участников метаболизма витамина D в силу уменьшения количества функционирующей почечной ткани; изменяется катаболизм витамина D вследствие высоких уровней фактора роста фибробластов-23 и паратиреоидного гормона (ПТГ), имеющих дискордантный эффект на активность 24-гидроксилазы; происходит нарушение его всасывания в кишечнике, а также значительные его потери с мочой при выраженной протеинурии [37]. Сложностью в поддержании адекватного уровня фосфорно-кальциевого обмена также является низкая комплаентность пациентов, которым показано лечение препаратами витамина D. При этом оптимальный уровень витамина D, обеспечивающий защиту от переломов, все еще требует уточнения.

Учитывая повышенный риск переломов у пациентов с СД [38], рабочая группа Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation — IOF), крупнейшая в мире неправительственная организация, занимающаяся профилактикой, диагностикой и лечением остеопороза и связанных с ним заболеваний опорно-двигательного аппарата, предложила использовать в качестве порогового значения для диагностики остеопороза у пациентов с СД $-2,0$ SD по T-критерию вместо $-2,5$ SD. Такое изменение алгоритмов диагностики остеопороза у пациентов с СД позволит выявлять снижение МПК на более ранних стадиях и назначать своевременное лечение данной категории больных [39].

Сегодня вопрос относительно степени изменения метаболитов витамина D и маркеров костного метаболизма при стопе Шарко на разных ее стадиях все еще остается открытым. Отдельно хотелось бы обсудить особенности изменения метаболитов витамина D в сыворотке крови у пациентов с длительным течением СД и наличием множественных его осложнений. Имеющиеся данные указывают на биохимическую противоречивость связи уровня витамина D и его метаболитов с СД и его осложнениями [40]. Luo et al. предположили, что это противоречие может быть связано с тем, что некоторые метаболиты витамина D могут быть значительно снижены на фоне целевых значений общего витамина D. По данным метаанализа, удалось доказать, что низкие уровни 25(ОН)D3 и 1,25(ОН)2D3 играют значительную роль в развитии диабетической ретинопатии [41]. Butler et al. установили, что у пациентов с СД2 также наблюдались более низкие уровни всех метаболитов витамина D, за исключением 3-epi-25(ОН)D3 [42]. Стоит отметить, что исследований, посвященных изучению метаболитов витамина D у пациентов ДНОАП, в литературе найдено не было. Это диктует необходимость проведения таких работ и установле-

ния роли витамина D и всех его метаболитов в развитии стопы Шарко.

При критическом снижении функции почек и терминальной стадии ХБП инициируется заместительная почечная терапия. МПК у пациентов на гемодиализе значительно ниже, чем в популяции [43]. В дополнение к этому, согласно ряду исследований, распространенность фосфорно-кальциевых нарушений среди пациентов, находящихся на диализе, достоверно выше, чем у пациентов без диализа [44, 45]. Изменения уровней ПТГ, кальция и фосфора в сыворотке крови ассоциированы с повышенной смертностью пациентов на ЗПТ [46, 47]. Учитывая, что более чем у половины пациентов на ЗПТ имеются отклонения от нормы уровня ПТГ [48], критически важно строго контролировать параметры минерального обмена у данной группы пациентов и своевременно его корректировать. Кроме того, у пациентов, перенесших аллотрансплантацию почки, может развиваться особый фенотип нарушений минерального обмена [49]. Пока достоверно неясно, какой механизм развития подобных нарушений у пациентов доминирующий: усугубление имевшихся на фоне СД фосфорно-кальциевых изменений, использование влияющих на МПК глюкокортикоидов в классических схемах иммуносупрессивной терапии или остеодистрофия и дисфункция диаметра трансплантата. У пациентов на ЗПТ проблема кальцификации сосудов и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний стоит более остро [50].

СВЯЗЬ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ВИТАМИНА В12 И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Ряд исследований указывает на наличие ассоциации гомоцистеина, витамина В12 и фолиевой кислоты с состоянием МПК, остеопорозом и развитием переломов у пациентов с СД и стопой Шарко [51, 52]. В двух метаанализах подтверждается связь между высокой концентрацией гомоцистеина и риском переломов [53, 54], а в исследовании Brattström et al. подтверждается, что такие показатели гомоцистеина ассоциированы с дефицитом витамина В12 и фолиевой кислоты [55]. Таким образом, дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты могут быть ассоциированы с повышенным риском переломов у пациентов с СД. Кроме того, низкие концентрации витамина В12 коррелируют с низкими концентрациями остеокальцина в сыворотке крови. Однако остается неясным, уменьшает ли дополнительный прием витаминов группы В риск развития переломов. Кроме того, в литературе не было найдено исследований, посвященных изучению содержания витамина В12, фолиевой кислоты, гомоцистеина у больных со стопой Шарко. Широко известно, что витамин В12 необходим для правильного функционирования периферической и центральной нервной систем, обеспечивает передачу нервных импульсов. Недостаток витамина В12 (менее 400 пмоль/л) развивается у пациентов, получающих метформин (препарат первой линии, применяемый для лечения СД2), уже через 3–6 месяцев после начала терапии, что вызывает демиелинизацию и поражение нервных волокон с явлениями нейропатии. К данной группе риска также относятся пациенты после бариатрических вмешательств, у которых из-за нарушения всасывания высока вероятность развития дефицита

витамина В12. Периферическая нейропатия увеличивает риск развития синдрома диабетической стопы, ДНОАП. Следовательно, своевременное лечение полинейропатии может привести к снижению риска развития ДНОАП. Существуют исследования, результаты которых показывают уменьшение симптомов полинейропатии у пациентов, длительное время дополнительно получающих витамин В12. Отмечается улучшение качества жизни, снижение болевого синдрома, однако в клинической практике назначение препаратов витамина В12 широко применения не получило.

ДИАГНОСТИКА

С учетом высокого процента ампутаций нижних конечностей у больных СД, последующей инвалидизации и послеампутационной летальности данной категории пациентов, особую актуальность приобретает проблема наиболее ранней диагностики стопы Шарко. Рентгенография стоп при ДНОАП может характеризоваться неизменной картиной, поэтому на этом этапе у таких пациентов важно своевременное проведение МРТ или трехфазной сцинтиграфии костей с целью выявления отека костного мозга (ОКМ), повышенной резорбции кости в пораженной стопе и локального снижения МПК. Основные сложности возникают при диагностике острой стадии стопы Шарко, когда при наличии типичной клинической картины рентгенографические изменения отсутствуют. В таких случаях необходимо назначение дополнительных методов исследования. Предложенная Е.А. Shantelau и G. Grutzner в 2014 г. классификация ДНОАП на основании клинической картины и результатов МРТ описывает обязательные и возможные качественные признаки поражения костной ткани на разных стадиях ДНОАП и не отражает количественную оценку этих изменений [56].

Преимуществом МРТ перед рентгенографией стопы является ее способность визуализировать мягкие ткани и ОКМ, что позволяет диагностировать ДНОАП уже на этапе ОКМ, внутрикостных кист и микропереломов, а также проводить дифференциальную диагностику между остеомиелитом и стопой Шарко. Внедрение количественной оценки ОКМ на МРТ позволит более точно оценить активность патологического процесса в костях и мягких тканях, а также уменьшить длительность иммобилизации пораженной конечности (за счет регресса ОКМ), что в свою очередь приведет к снижению частоты ампутаций.

МРТ является наилучшим методом визуализации мониторинга активности ДНОАП. До тех пор, пока на МРТ визуализируется ОКМ, необходимо продолжать лечебные мероприятия, в том числе разгрузку конечности при помощи индивидуальной разгрузочной повязки (ИРП), о чем подробнее будет сказано ниже. После значительного уменьшения или полного исчезновения ОКМ гипсовую повязку можно снять и рекомендовать пациенту специальную ортопедическую обувь и стельки.

Наличие столь эффективного метода визуализации активности ДНОАП диктует необходимость в разработке специальной клинической шкалы на основе данных МРТ стоп. Такая шкала может быть направлена как на диагностику острой стадии процесса, так и оценку эффектив-

ности терапии, и переход активности процесса в стадию ремиссии на основании выраженности ОКМ. Попытки ввести подобные шкалы в клиническую практику уже были [57, 58]. Однако цели данных исследований были преимущественно направлены на изучение диагностики острой стадии ДНОАП, а их масштаб не позволяет пока в полной мере оценить эффективность и безопасность данной методики. Вопрос проведения крупных рандомизированных клинических испытаний является сегодня наиболее актуальным, и ответ на него позволит увеличить эффективность диагностики и лечения пациентов со стопой Шарко и улучшить их качество жизни.

ЛЕЧЕНИЕ

На данный момент единственными эффективными методами терапии ДНОАП и предотвращением прогрессирования деформации поврежденной конечности являются иммобилизация и разгрузка пораженного сустава при помощи ИРП. Стандартом иммобилизации считается несъемная индивидуальная разгрузочная повязка (ИРП) из полимерных материалов Total Contact Cast. Иммобилизация конечности продолжается до исчезновения отека, гиперемии, снижения температуры кожных покровов пораженной стопы и рентгенологически или с помощью МРТ подтвержденной консолидации костных отломков. В большинстве случаев длительность лечения — не менее 4–6 месяцев, иногда достигает 1 года. Учитывая, что терапевтический подход в группе пациентов со стопой Шарко ограничен, а единственным значимым методом профилактики является поддержание гликемических показателей в пределах индивидуальных целевых норм, существует необходимость проведения новых исследований, которые позволят в будущем расширить спектр лечения. При наличии выраженной деформации стопы проводится хирургическое лечение — реконструктивное (с применением внешней или внутренней фиксации) и резекция пролабирующих/выступающих фрагментов костей стопы с последующей иммобилизацией и динамическим наблюдением.

Применяемые в различное время лекарственные препараты, влияющие на метаболизм костной ткани, для лечения стопы Шарко не доказали своей клинической эффективности и не нашли применения в рутинной практике. Инъекции бисфосфонатов, обладающие антирезорбтивным эффектом, применялись у пациентов с острой стадией ДНОАП и вызывали значительное снижение температуры кожи над пораженными участками стоп. Выявлялось также снижение маркеров резорбции костной ткани по сравнению с группой плацебо, однако применение бисфосфонатов ассоциировалось с развитием большего количества их побочных эффектов. Бисфосфонаты не сокращали время иммобилизации пораженной конечности в индивидуальной разгрузочной повязке. Более того, не доступны никакие данные относительно их долгосрочных эффектов. Применяемый в клинической практике назальный спрей с кальцитонином, обогащенным кальцием и влияющий непосредственно на систему RANKL/OPG у больных СД со стопой Шарко, продемонстрировал снижение маркеров костной резорбции через 3 месяца применения в сравнении с группой, получавшей только препараты

кальция [59]. В своем исследовании Busch-Westbroek et al. применяли моноклональное антитело RANKL у больных с СД и ДНОАП. Однократную дозу антител RANKL (деносумаб) подкожно вводили 11 пациентам, на фоне чего отмечалось снижение сроков консолидации переломов пораженной конечности и сроков иммобилизации в сравнении с контрольной группой на 70 дней [60]. Исследований влияния деносумаба на МПКТ и возникновение рисков переломов у больных СД сегодня в литературе нет. В 2019 г. Rastogi et al. провели аналогичное исследование, посвященное терипаратиду (рекомбинантный паратиреоидный гормон человека), препарату для лечения остеопороза, повышающему плотность и прочность костной ткани. Препарат вводился 10 пациентам с хронической стадией стопы Шарко, продемонстрировав увеличение скорости ремоделирования костной ткани и увеличение МПК [61]. Других подобных исследований у больных с СД и стопой Шарко не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы отражает многофакторность патогенеза поражения костной ткани у больных СД (ХБП, длительный прием иммуносупрессив-

ной терапии, включающей глюкокортикоиды, периферическая полинейропатия тяжелой степени, ВГПТ, дефицит витаминов и их метаболитов), что определяет трудности коррекции и особенности течения заболевания. Требуется дальнейшее изучение выявленных особенностей метаболизма витамина D у пациентов с ДНОАП. Необходимы поиск и разработка препаратов, направленных на регенерацию костного матрикса у больных с ДНОАП и ХБП. А своевременная диагностика и лечение острой стадии ДНОАП позволят снизить риски инвалидизации у данной категории больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №19-15-00243, <https://rscf.ru/project/19-15-00243/>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Jansen RB, Svendsen OL. A review of bone metabolism and developments in medical treatment of the diabetic Charcot foot. *J Diabetes Complications*. 2018;32(7):708-712. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.04.010>
- Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(8):978-983. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.8.978>
- Jeffcoate W. Vascular calcification and osteolysis in diabetic neuropathy-is RANK-L the missing link? *Diabetologia*. 2004;47(9):1488-1492. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1477-5>
- Frykberg RG, Belczyk R. Epidemiology of the Charcot foot. *Clin Podiatr Med Surg*. 2008;25(1):17-v. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2007.10.001>
- Jeffcoate W, Lima J, Nobrega L. The Charcot foot. *Diabet Med*. 2000;17(4):253-258. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00233.x>
- Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr Rev*. 2004;25(4):629-672. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2003-0015>
- Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, et al. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(11):1145-1165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.049>
- Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(4):398-412. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.02.002>
- Yamine K, Hayek F, Assi C. Is there an association between vitamin D and diabetic foot disease? A meta-analysis. *Wound Repair Regen*. 2020;28(1):90-96. doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12762>
- Greenhagen RM, Frykberg RG, Wukich DK. Serum vitamin D and diabetic foot complications. *Diabet Foot Ankle*. 2019;10(1):1579631. doi: <https://doi.org/10.1080/2000625X.2019.1579631>
- Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(3):374-382. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.020>
- Jayed A, Soltani S, Shab-Bidar S. Vitamin D status and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: A systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2136-2145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00105>
- Rabe OC, Winther-Jensen M, Allin KH, Svendsen OL. Fractures and Osteoporosis in Patients With Diabetes With Charcot Foot. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2033-2038. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0369>
- Petrova NL, Edmonds ME. A prospective study of calcaneal bone mineral density in acute Charcot osteoarthropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2254-2256. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0636>
- Jansen RB, Christensen TM, Bülow J, et al. Bone mineral density and markers of bone turnover and inflammation in diabetes patients with or without a Charcot foot: An 8.5-year prospective case-control study. *J Diabetes Complications*. 2018;32(2):164-170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.11.004>
- Qu GB, Wang LL, Tang X, Wu W, Sun YH. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;9:25-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2017.04.001>
- Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(5):295-303. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03343726>
- Liao CC, Lin CS, Shih CC, et al. Increased risk of fracture and postfracture adverse events in patients with diabetes: two nationwide population-based retrospective cohort studies [published correction appears in *Diabetes Care*. 2017;40(8):1134]. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2246-2252. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-er08c>
- Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone*. 2016;82:93-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.04.026>
- Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology*. 2008;149(2):574-579. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-1292>
- Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2003;18(12):2180-2189. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.12.2180>
- Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, Chen SC, Xie BC. Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:735824. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.735824>

23. Lou Y, Yu Y, Duan J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320961599. doi: <https://doi.org/10.1177/2040622320961599>
24. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke FE, et al. Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in Mönckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4104-4112. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031432>
25. Petrova NL, Petrov PK, Edmonds ME, Shanahan CM. Novel use of a Dektak 150 surface profiler unmasks differences in resorption pit profiles between control and Charcot patient osteoclasts [published correction appears in *Calcif Tissue Int.* 2014;94(4):412-3]. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(4):403-411. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9820-9>
26. Yaroslavtseva MV, Ul'yanova IN, Galstyan GR, Ilin AV, Nikankina LV, Remizov OV, Dedov II. The system of osteoprotegerin (OPG)/ligand of NF- κ B receptor activator (RANKL) in patients with diabetes mellitus, medial calcinosis and obliterating atherosclerosis of lower leg arteries. *Diabetes mellitus.* 2009;12(1):25-28. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5416>
27. Wang AY, Akizawa T, Bavanandan S, et al. 2017 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update Implementation: Asia Summit Conference Report. *Kidney Int Rep.* 2019;4(11):1523-1537. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.09.007>
28. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease [published correction appears in *Am J Kidney Dis.* 2006;48(3):518]. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S11-S145. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.010>
29. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):519-530. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020>
30. Cailleaux PE, Ostertag A, Metzger M, et al. Longitudinal Bone Loss Occurs at the Radius in CKD. *Kidney Int Rep.* 2021;6(6):1525-1536. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.03.874>
31. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3223-3232. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2005111194>
32. Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(11):2325-2331. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg403>
33. Moe SM, Nickolas TL. Fractures in Patients with CKD: Time for Action. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(11):1929-1931. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.09500916>
34. Iseri K, Carrero JJ, Evans M, et al. Incidence of Fractures Before and After Dialysis Initiation. *J Bone Miner Res.* 2020;35(12):2372-2380. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4141>
35. Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):646-653. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.06040614>
36. Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ, Smeeth L, Hubbard R, Fletcher A. Chronic kidney disease and hip fracture-related mortality in older people in the UK. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1539-1544. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn678>
37. Ureña Torres PA, Souberbielle JC, Solal MC. Bone Fragility in Chronic Kidney Disease Stage 3 to 5: The Use of Vitamin D Supplementation. *Metabolites.* 2022;12(3):266. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12030266>
38. Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4:9. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-018-0060-9>
39. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2585-2596. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>
40. Zheng JS, Luan J, Sofianopoulou E, et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D metabolites and type 2 diabetes in European populations: A meta-analysis and Mendelian randomisation analysis. *PLoS Med.* 2020;17(10):e1003394. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003394>
41. Luo BA, Gao F, Qin LL. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2017;9(3):307. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9030307>
42. Butler AE, Dargham SR, Latif A, et al. Association of vitamin D3 and its metabolites in patients with and without type 2 diabetes and their relationship to diabetes complications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320924159. doi: <https://doi.org/10.1177/2040622320924159>
43. Yun HJ, Ryoo SR, Kim JE, et al. Trabecular bone score may indicate chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) phenotypes in hemodialysis patients: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):299. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01944-0>
44. Díaz López JB, Jorgetti V, Caorsi H, et al. Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(3):41-45. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/13.suppl_3.41
45. Araújo SM, Ambrosini P, Lobão RR, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int Suppl.* 2003;(85):S54-S56. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s85.13.x>
46. Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1938-1947. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq304>
47. Fernández-Martín JL, Carrero JJ, Benedik M, et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1922-1935. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs418>
48. Abrita RR, Pereira BDS, Fernandes NDS, et al. Evaluation of prevalence, biochemical profile, and drugs associated with chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 11 dialysis centers. *J Bras Nefrol.* 2018;40(1):26-34. doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3527>
49. Torregrosa JV, Ferreira AC, Cucchiari D, Ferreira A. Bone Mineral Disease After Kidney Transplantation. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(4):551-560. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00837-0>
50. Chen NC, Hsu CY, Chen CL. The Strategy to Prevent and Regress the Vascular Calcification in Dialysis Patients. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9035193. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/9035193>
51. Sharif PS, Abdollahi M. The role of platelets in bone remodeling. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010;9(5):393-399. doi: <https://doi.org/10.2174/187152810793938044>
52. Salari P, Abdollahi M. Controversial effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone: a review. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009;8(3):169-175. doi: <https://doi.org/10.2174/187152809788681065>
53. van Wijngaarden JP, Doets EL, Szczecińska A, et al. Vitamin B12, folate, homocysteine, and bone health in adults and elderly people: a systematic review with meta-analyses. *J Nutr Metab.* 2013;2013:486186. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/486186>
54. Yang J, Hu X, Zhang Q, Cao H, Wang J, Liu B. Homocysteine level and risk of fracture: A meta-analysis and systematic review. *Bone.* 2012;51(3):376-382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.05.024>
55. Brattström L. Vitamins as homocysteine-lowering agents. *J Nutr.* 1996;126(4 Suppl):1276S-80S. doi: https://doi.org/10.1093/jn/126.suppl_4.1276S
56. Chantelau EA, Grützner G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot?. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13948. doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13948>
57. Chantelau EA, Antoniou S, Zweck B, Haage P. Follow up of MRI bone marrow edema in the treated diabetic Charcot foot - a review of patient charts. *Diabet Foot Ankle.* 2018;9(1):1466611. doi: <https://doi.org/10.1080/2000625X.2018.1466611>
58. Gooday C, Game F, Woodburn J, et al. A randomised feasibility study of serial magnetic resonance imaging to reduce treatment times in Charcot neuroarthropathy in people with diabetes (CADOM). *J Foot Ankle Res.* 2023;16(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13047-023-00601-7>

59. Bem R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibová J, Jude EB. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1392-1394. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-0376>
60. Busch-Westbroek TE, Delpout K, Balm R, et al. Effect of Single Dose of RANKL Antibody Treatment on Acute Charcot Neuroosteoarthropathy of the Foot. *Diabetes Care*. 2018;41(3):e21-e22. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1517>
61. Rastogi A, Hajela A, Prakash M, et al. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone [1-34]) increases foot bone remodeling in diabetic chronic Charcot neuroarthropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Diabetes*. 2019;11(9):703-710. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12902>

Рукопись получена: 05.09.2023. Одобрена к публикации: 19.11.2023. Опубликовано online: 30.08.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Магеррамова Сара Тофиковна [Sara T. Magerramova**, medical resident]; адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, 11, Dm. Uliyanova str., Moscow, 117292, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8860-8509>; SPIN-код: 6694-2647; e-mail: sara.magerramova@mail.ru

Ярославцева Марианна Викторовна, к.м.н. [Marianna V. Yaroslavceva, MD, PhD, Department of Diabetic foot]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-9788>; SPIN-код: 9636-2614; e-mail: Yaroslavceva.Mariana@endocrincentr.ru

Бондаренко Ольга Николаевна, к.м.н. [Olga N. Bondarenko, MD, PhD, Department of Diabetic foot]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2654-9451>; e-mail: Bondarenko.Olga@endocrincentr.ru

Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али [Yasmin A. El-Taravi, medical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-4456>; SPIN-код: 5838-3273; e-mail: yasmin.el-taravi@bk.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD, Department of Neuroendocrinology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-633; e-mail: pigarova.ekaterina@endocrincentr.ru

Ульянова Ирина Николаевна, к.м.н., главный врач [Irina N. Ulyanova, MD, Chief Physician]; e-mail: Ulyanova.Irina@endocrincentr.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor, PhD, Head of Department of Diabetic foot]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; SPIN-код: 9815-7509; e-mail: Galstyan.Gagik@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ярославцева М.В., Бондаренко О.Н., Эль-Тарави Я.А., Магеррамова С.Т., Пигарова Е.А., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р. Этиопатогенетические особенности костного метаболизма пациентов с сахарным диабетом, осложненным диабетической нейроостеоартропатией // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 57-64. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13362>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yaroslavceva MV, Bondarenko ON, El-Taravi YA, Magerramova ST, Pigarova EA, Ulyanova IN, Galstyan GR. Etiopathogenetic features of bone metabolism in patients with diabetes mellitus and Charcot foot. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(4):57-64. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13362>

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПОСТКОВИДНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА ПО ДАННЫМ МОБИЛЬНОГО ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА «ДИАМОБИЛЬ»



© О.К. Викулова^{1*}, А.В. Железнякова¹, А.А. Серков¹, М.А. Исаков¹, Г.Р. Вагапова², Ф.В. Валеева³, Н.П. Трубицына¹, О.Г. Мельникова¹, В.К. Александрова¹, Н.Б. Смирнова¹, Д.Н. Егорова¹, Е.В. Артемова¹, К.В. Сорокина¹, М.В. Шестакова¹, Н.Г. Мокрышева¹, И.И. Дедов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия

³Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ. Пациенты с сахарным диабетом (СД) относятся к группе риска большей частоты и тяжести течения COVID-19, а также его неблагоприятных исходов, в том числе постковидного синдрома.

ЦЕЛЬ. Оценить частоту развития кардиоренальных осложнений у пациентов с СД 1 и 2 типа, перенесших COVID-19, и провести анализ структуры и тяжести нарушений по данным обследования в мобильном медицинском лечебно-диагностическом центре «Диамобиль».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Когорта пациентов с СД 1 и 2 типа, обследованных в «Диамобиле» (n=318), с подтвержденным в анамнезе COVID-19 (n=236). Временной интервал между COVID-19 и визитом в «Диамобиль» составил 8,7/8,2 мес. при СД1/СД2. В качестве исходных данных использовались параметры последнего визита до COVID-19, зафиксированного в Федеральном регистре СД (ФРСД).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Клиническая характеристика пациентов с СД1/СД2: возраст — 49,2/64,5 года, длительность СД — 22/11 лет, доля женщин — 64/73% соответственно. При анализе данных визитов до и после COVID-19 статистически значимых отличий по уровню HbA_{1c} при обоих типах СД не отмечено (до — 9,0/8,3%; после — 8,4/8,2% соответственно), в том числе вследствие интенсификации терапии (возросла доля пациентов с СД2 на 2- и 3-компонентной терапии на 4,3 и 1,6%, доля пациентов на инсулинотерапии — на 16%). После COVID-19 отмечалось статистически значимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при СД1 с 88,1 до 62 мл/мин/1,73 м²; при СД2 — с 74,7 до 54,1 мл/мин/1,73 м². При оценке острых диабетических осложнений отмечено увеличение частоты ком при СД1 в 1,5 раза, тяжелых гипогликемий при СД1 — в 3 раза, при СД2 — в 1,7 раза. Анализ частоты кардиоренальных осложнений до и после COVID-19 показал суммарное увеличение на 8,5% — при СД1, на 13,2% — при СД2, из них инфаркт миокарда, ИБС, ХСН увеличились при СД1 в диапазоне от 1,5 до 5 раз, при СД2 — в 1,3 раза, частота ХБП при СД1 — в 1,5 раза, при СД2 — в 5,6 раза.

ВЫВОДЫ. При стабильных показателях HbA_{1c}, достигнутых на фоне интенсификации терапии в период COVID-19, в постковидном периоде отмечается ухудшение функциональной способности почек (снижение СКФ) и увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений при обоих типах СД, что отражает факт сочетанного поражения почек и сердечно-сосудистой системы в рамках постковидного синдрома и определяет ключевой спектр мероприятий для разработки мер профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; сахарный диабет 1 типа; постковидный синдром; мобильный медицинский центр «Диамобиль»; кардиоренальные осложнения.

MULTIPLEX ANALYSIS OF POST-COVID CARDIORENAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS ACCORDING TO THE MOBILE DIAGNOSTIC AND TREATMENT CENTER (DIAMOBIL)

© Olga K. Vikulova^{1*}, Anna V. Zheleznyakova¹, Alexey A. Serkov¹, Michail A. Isakov¹, Gulnara R. Vagapova², Farida V. Valeeva³, Natalia P. Trubicina¹, Olga G. Melnikova¹, Vera K. Aleksandrova¹, Natalia B. Smirnova¹, Daria N. Egorova¹, Ekaterina V. Artemova¹, Klia V. Sorokina¹, Marina V. Shestakova¹, Natalia G. Mokrysheva¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia

BACKGROUND: Patients with diabetes mellitus (DM) are at risk for a higher incidence and severity of COVID-19, as well as its adverse outcomes, including post-Covid syndrome.

AIM: to assess the incidence of cardiorenal complications in patients with type 1 and type 2 diabetes (T1DM/T2DM) who have had COVID-19, and to analyze the structure and severity of disorders according to examination data at the Diamobil mobile medical diagnostic and treatment center.



MATERIALS AND METHODS: a cohort of T1DM and T2DM patients examined in Diamobil (n=318), with a confirmed anamnesis of COVID-19 (n=236). The time interval between COVID-19 and the visit to Diamobil was 8.7/8.2 months for T1DM/T2DM. The parameters of the last visit before COVID-19 recorded in the Federal Register of Diabetes (FRD) were used as initial data.

RESULTS: Clinical characteristics of patients with T1DM/T2DM: age — 49.2/64.5 years, duration of DM — 22/11 years, proportion of women — 64/73%, respectively. After analysis the data from visits before and after COVID-19 there weren't statistically significant differences in HbA1c levels for both types of DM (before 9.0/8.3%; after 8.4/8.2%, respectively), there was the intensification of glucose lowering therapy (the proportion of patients with T2DM on 2 and 3 component therapy increased by 4.3% and 1.6%, the proportion of patients on insulin therapy by 16%). After COVID-19, there was a statistically significant decrease in glomerular filtration rate (GFR) in T1DM from 88.1 to 62 ml/min/1.73 m²; with T2DM from 74.7 to 54.1 ml/min/1.73 m². When assessing acute diabetic complications, there was an increase in the frequency of coma in T1DM by 1.5 times, severe hypoglycemia in T1DM by 3 times, and in T2DM by 1.7 times. Analysis of the frequency of cardiorenal complications before and after COVID-19 showed a total increase of 8.5% in T1DM, by 13.2% in T2DM, of which myocardial infarction, ischemic heart disease, and CHF increased in T1DM in the range from 1.5 to 5 times, with T2DM by 1.3 times, the frequency of CKD with T1DM by 1.5 times, with T2DM by 5.6 times.

CONCLUSION: There was a decline of kidney filtration function (decrease in GFR) and an increase in the frequency of cardiovascular complications in both types of diabetes in post-Covid period while patients achieved a stable HbA1c levels by intensifying therapy during the COVID-19 infection. This fact reflects combined damage to the kidney and cardiovascular system as a part of the post-Covid syndrome and determines a key set of measures for the development of preventive strategies

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; diabetes mellitus type 1; post-Covid syndrome; mobile medical center Diamobil; cardiorenal complications.

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COroNaVirusDisease — 2019, COVID-19) стала глобальным вызовом национальным системам здравоохранения во всех странах мира вследствие повышения смертности, поставив новые задачи для организации медицинской помощи. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по состоянию на 8 ноября 2023 г. во всем мире зарегистрировано 771 820 937 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6 978 175 случаев смерти, что составляет 0,9% летальности [1]. По данным статистики, предоставленной Роспотребнадзором, в Российской Федерации (РФ) на 16 ноября 2023 г. было заражено 23 014 969 человек, из которых 22 458 308 выздоровели и 400 023 скончались, что составляет 1,74% летальности [2].

COVID-19 стал своеобразной моделью изучения сердечно-сосудистых рисков у различных категорий пациентов, в том числе у пациентов с сахарным диабетом (СД). Продолжается изучение патогенеза COVID-19, оптимизации аспектов ведения постковидного синдрома и обсуждение дальнейшего наблюдения пациентов, после перенесенной инфекции. В настоящий момент ни у кого не вызывает сомнений, что наиболее тяжелое течение COVID-19 наблюдается у групп риска с хроническими заболеваниями, к которым относятся пациенты с СД.

Высокая распространенность как COVID-19, так и СД, а также патогенетические особенности инфекции определяют сочетание этих заболеваний как предпосылку развития наиболее неблагоприятного прогноза. По данным эпидемиологических исследований, СД является второй по распространенности сопутствующей патологией при COVID-19 после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. По данным ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, летальность вследствие COVID-19 среди пациентов с СД в 5–8 раз выше общепопуляционных показателей: при СД1 — 7–8% и 18% при СД2 [4, 5]. Таким образом, пациенты с СД относятся к одной из наиболее уязвимых групп риска при COVID-19,

более тяжелого течения инфекции, повышения риска неблагоприятных исходов, в том числе смертности, а также развития постковидного синдрома.

Риски связаны не только с острой фазой заболевания, но и с различными последствиями перенесенной инфекции, которые в настоящее время получили название постковидного синдрома [6]. Для классификации и учета постковидных нарушений был введен код U009 в Международной классификатор болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) с формулировкой «Post-COVID-19» «Состояние после COVID-19», который объединяет учет симптомов, развивающихся после COVID-19, «необъяснимых альтернативным диагнозом» [7, 8].

В настоящее время постковидный синдром рассматривается как полисиндромальное состояние с поражением различных органов и систем [9]. Сведения по персонализации рисков и частоты постковидного синдрома в когорте пациентов с СД ограничены.

В связи с этим анализ частоты развития кардиоренальных осложнений в рамках постковидного синдрома в когорте пациентов с СД представляет особую актуальность с целью адресной оценки ситуации на региональном уровне и повышения качества диабетологической помощи в субъектах РФ. Начиная с 2002 г. ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России осуществляет системный клинико-эпидемиологический мониторинг СД в РФ посредством ежегодных эпидемиологических выездов в регионы мобильного медицинского лечебно-диагностического центра «Диамобиль» [10, 11]. Данная модель обследования пациентов оптимальна для своевременной диагностики поражения органов-мишеней при СД и с 2022 г. стала использоваться для оценки постковидного синдрома в условиях «Диамобиль».

Цель исследования: выполнить комплексный динамический мониторинг кардиоренальных осложнений в рамках постковидных нарушений у пациентов с СД1 и СД2, перенесших COVID-19, с анализом их структуры и тяжести посредством обследования в мобильном медицинском лечебно-диагностическом центре «Диамобиль».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая статья посвящена оценке распространенности кардиоренальных осложнений в рамках постковидных нарушений у пациентов с СД1 и СД2, перенесших COVID-19.

Место проведения

Выезд мобильного медицинского лечебно-диагностического центра «Диамобиль» в Республику Татарстан.

Время исследования

Выезд «Диамобилия» состоялся 16–27 мая 2022 г.

Исследуемая популяция: пациенты с СД1 и СД2, перенесшие COVID-19 в период пандемии с 01.2020 по 03.2022 гг. Всего обследовано 318 пациентов, из них с СД1 (n=95) и СД2 (n=220), из которых подтвержденный COVID-19 зафиксирован у 74,2% пациентов (n=236; СД1 — 50, СД2 — 186).

Дизайн исследования: одноцентровое, скрининговое исследование с ретроспективным анализом данных.

Медиана временного интервала от COVID-19 до обследования в «Диамобиле» была рассчитана в месяцах по количеству дней между датами начала заболевания и осмотра в «Диамобиле» по формуле: $N(\text{дней})/30$ (рис. 1).

Для оценки динамики клинического статуса пациентов до и после перенесенного COVID-19 в качестве исходных данных использовались параметры последнего предшествующего развитию инфекционного заболевания визита к эндокринологу, зафиксированного по данным регионального сегмента регистра СД (рис. 1).

Медиана временных интервалов до COVID-19 (между исходным визитом в регистре и началом заболевания) составила при СД1 6,1 мес. [3,6; 9,2], при СД2 — 7,3 [3,9; 13,3] мес.; после COVID-19 — для СД1 8,7 мес. [5,1; 13,4], для СД2 — 8,2 мес. [5,0; 14,5] (рис. 1).

В итоговый анализ включены 172 пациента (СД1 — 47, с СД2 — 125), у которых имелись данные обоих визитов.

Методы

Общий объем исследований в мобильном медицинском лечебно-диагностическом центре «Диамобиль» соответствует стандарту обследования, направленного

на оценку контроля углеводного обмена и состояния всех органов-мишеней при СД, раннюю диагностику диабетических осложнений согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [12].

Обследование включало: оценку антропометрических данных (рост, вес, ИМТ), биохимическое исследование липидного спектра крови и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ-ЕП), альбуминурии (АУ) и соотношения альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой порции мочи, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления (АД), ЭКГ, консультацию кардиолога, офтальмолога, специалиста кабинета «Диабетическая стопа», диабетолога. Исследование всех биохимических показателей выполнялось с помощью коммерческих наборов на биохимическом экспресс-анализаторе Spotchem EZ ArkraySP-4430. Определение HbA_{1c} , АУ и А/Кр выполнялось иммунохимическим методом на анализаторе DCA Vantage. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в обследовании в «Диамобиле».

Статистический анализ

Анализ сформированных данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica v.13.3 (TIBCO Software Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медиан и квартилей [Q1; Q3], для качественных — в виде абсолютных и относительных частот n (%), N — количество пациентов. Динамическое сравнение количественных параметров в группах наблюдения до и после перенесенного COVID-19 выполнялось с помощью критерия Вилкоксона, качественных — с помощью критерия Мак-Немара. Сравнительный анализ независимых групп по качественным признакам выполнялся с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Эндокринологического научного центра, Москва, Россия, 30 апреля 2020 г., протокол №6.

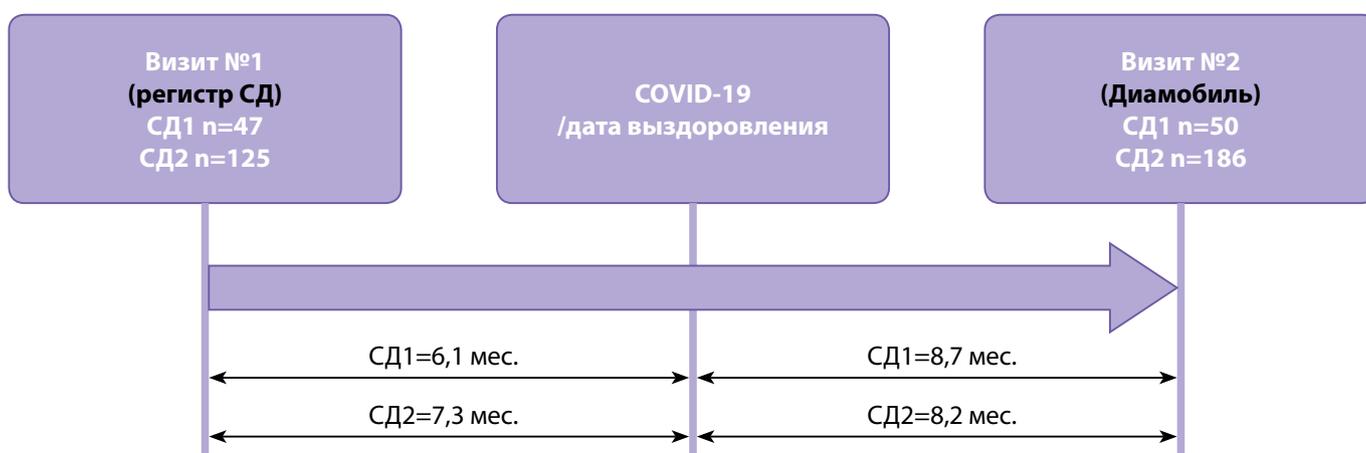


Рисунок 1. Временные интервалы между визитами пациентов до и после COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов с СД1 и СД2 с подтвержденным COVID-19, по данным обследования в «Диамобиле», представлена в таблице 1. Пациенты с СД1 были средней возрастной категории (49,2 года), с длительным анамнезом СД (22 года), доля женщин составила 64%, медиана HbA_{1c} — 8,4%. Пациенты с СД2 были старшей возрастной категории (64,5 года), медиана длительности диагноза СД — 11 лет, основную долю составляли женщины (73%), медиана уровня HbA_{1c} была 8,1%.

Динамика лабораторных показателей до и после COVID-19 в «Диамобиле» представлена в таблице 2. Анализ состояния компенсации углеводного обмена по уровню HbA_{1c} в динамике визитов показал отсутствие статистически значимых изменений до и после перенесенного COVID-19. Медиана HbA_{1c} при СД1 до COVID-19 составила

9,0%, при обследовании в «Диамобиле» — 8,4% (p=0,537), при СД2 — 8,3 и 8,2% (p=0,341) (табл. 2), что может быть связано с интенсификацией сахароснижающей терапии (ССТ) в период инфекции, продолжавшейся в постковидный период. Так, при анализе ССТ у пациентов с СД2 в динамике отмечено, что после перенесенного COVID-19 увеличилась доля пациентов на двух- и трех- и более компонентной терапии на 4,3 и 1,6% соответственно, а также увеличилась доля пациентов на инсулинотерапии на 16% (рис. 2).

При анализе динамики лабораторных показателей до и после COVID-19 у пациентов с СД в «Диамобиле» были отмечены статистически значимые изменения следующих показателей: снижение СКФ после COVID-19 при СД1 с 88,1 до 62 мл/мин/1,73м² (p<0,001), при СД2 с 74,7 до 54,1 мл/мин/1,73м² (p<0,001) и повышение ИМТ у пациентов с СД2: с 29,16 кг/м² до 32,88 кг/м² (p<0,001).

Таблица 1. Клиническая характеристика перенесших COVID-19 пациентов с СД1 и СД2 на момент обследования в «Диамобиле», Республика Татарстан 2022 г. (n=236)

Параметр	СД1 (n=50)	СД2 (n=186)
Пол, ж/м, %	64/36	73,1/26,9
Текущий возраст, лет	49,2 [39; 61]	64,5 [60; 70]
Длительность СД, лет	22 [13; 32]	11 [4; 18]
HbA _{1c} , %	8,4 [7,3; 9,3]	8,1 [6,9; 9,2]
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 [70; 80]	80 [75; 90]
Систолическое АД, мм рт.ст.	125 [120; 140]	145 [130; 155]
ИМТ, кг/м ²	25,8 [23,1; 28,1]	32,5 [29,1; 36]
Холестерин, ммоль/л	4,7 [4,1; 5,2]	4,8 [4,0; 5,5]
ЛПВП, ммоль/л	2,2 [1,7; 2,7]	1,4 [1,2; 1,7]
ЛПНП, ммоль/л	1,9 [1,5; 2,9]	2,4 [1,8; 3]
Триглицериды, ммоль/л	0,6 [0,3; 0,8]	1,5 [1,1; 2,5]
Альбумин/креатинин, мг/ммоль	0,9 [0,6; 1,9]	1,45 [0,9; 2,4]
СКФ (СКД-ЕР1), мл/мин/1,73м ²	64,8 [53,4; 77,2]	53,5 [46,4; 61,2]

Данные представлены в процентах, %, медианой и первым, третьим квартилями (Mediana [Q1; Q3]). АД представлено в виде средних значений. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Таблица 2. Сравнительный анализ динамики ИМТ, СКФ, HbA_{1c} до и после подтвержденного COVID-19 у пациентов с СД1 и СД2

Признак	До	После	p, Wilcoxon
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
СД 1 типа			
ИМТ, кг/м ²	25,71 [23,31; 27,92]	25,77 [22,77; 28,13]	0,552
СКФ, мл/мин/1,73м ²	88,1 [70,8; 100,1]	62,0 [51,1; 74,3]	<0,001
HbA _{1c} , %	9,0 [8,2; 9,6]	8,4 [7,4; 9,3]	0,537
СД 2 типа			
ИМТ, кг/м ²	29,16 [26,45; 31,57]	32,88 [29,76; 36,16]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ²	74,7 [57,0; 84,3]	54,1 [47,8; 61,5]	<0,001
HbA _{1c} , %	8,3 [7,0; 9,3]	8,2 [7,2; 9,4]	0,341

Данные представлены в виде медианы (Me) и 1 и 3 квартиля [Q1; Q3]. ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

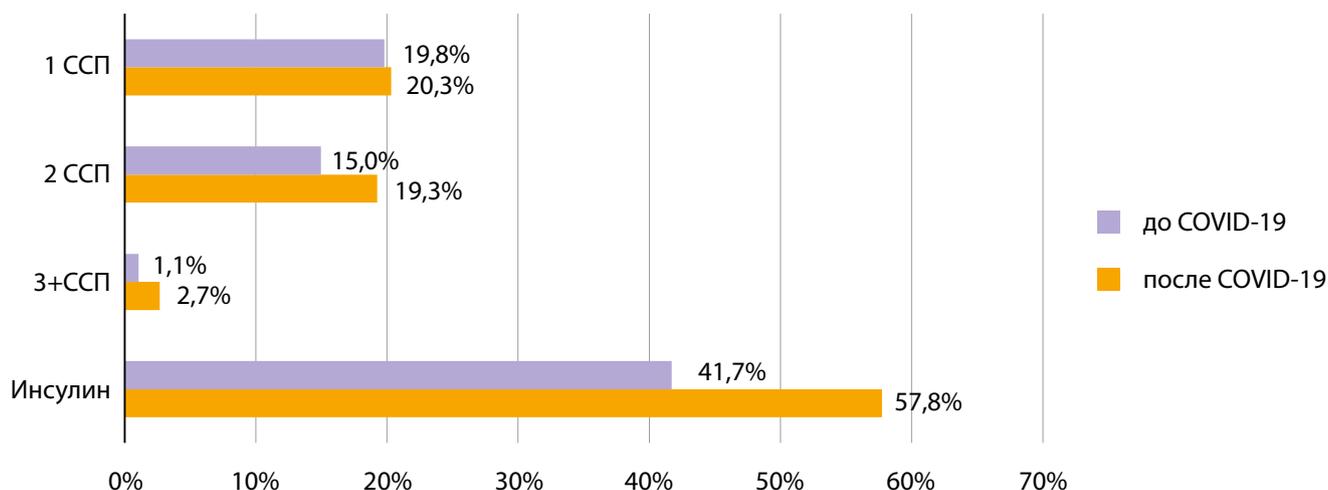


Рисунок 2. Структура сахароснижающей терапии в динамике до и после COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. ССП — сахароснижающий препарат.

При оценке доли (%) пациентов с наличием диабетических осложнений до и после COVID-19 отмечено увеличение частоты ком при СД1 в 1,5 раза с 8 до 12% и тяжелых гипогликемий в 3 раза с 2 до 6% (рис. 3), при СД2 частота ком не изменилась, но увеличилась регистрация тяжелых гипогликемий в 1,7 раза — с 1,6 до 2,7%. Данные тенденции могут быть связаны не только с фактом интенсификации ССТ, но и отражают трудности безопасного достижения целевого гликемического контроля на фоне вирусной инфекции, возможно, вследствие более выраженной вариабельности гликемии.

Частота хронических осложнений у пациентов с СД в постковидном периоде увеличилась кумулятивно по всем осложнениям: при СД1 — на 8,5%, при СД2 — на 13,2%. Частота кардиологических осложнений увеличилась при СД1 в диапазоне от 1,5 до 5 раз: так, инфаркт миокарда (ИМ) — в 5 раз, с 4 до 20%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 1,5 раза, с 8 до 12%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — в 1,67 раза, с 6 до 10%, атеросклероз — в 2,2 раза, с 10 до 22%; при СД2 — в среднем в 1,3 раза: ИМ — с 10,8 до 13,4%, ИБС — с 40,3 до 46,8%, ХСН — с 36,6 до 48,4%, атеросклероз — в 1,35 раза, с 29 до 32,2% соответственно.

Наибольший прирост отмечался в отношении частоты хронической болезни почек (ХБП): при СД1 — в 1,5 раза (с 42 до 62%), при СД2 — в 5,6 раза (с 12,9 до 72%) (рис. 3).

При анализе пациентов по уровню СКФ до и после перенесенного COVID-19 отмечалось перераспределение в основном за счет существенного сокращения доли пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²: при СД1 — с 92 до 62%, при СД2 — с 68 до 28%, вследствие значимого прироста доли пациентов, развивших снижение функции почек, соответствующее развитию ХБП по критериям СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²) суммарно ХБП С3а-5 стадий при СД1 возросло от исходных 8 до 38%, при СД2 — с 32 до 74%, преимущественное увеличение за счет 3а стадии при обоих типах СД. У пациентов с СД2 отмечалось более выраженное снижение функционального состояния почек, так, доля пациентов со значительным снижением СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² возросла в 4 раза с 6 до 24% (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлен комплексный анализ клинико-эпидемиологического обследования пациентов с СД в «Диамобиле» с оценкой динамики частоты диабетических осложнений и уровня компенсации углеводного обмена до и после перенесенного COVID-19.

Мировые данные по частоте встречаемости постковидного синдрома различны, распространенность, по данным литературы, варьирует от 10–20% до 30–70% [13, 14]. Развитие постковидного синдрома чаще отмечается в тех же группах высокого риска летальности и тяжелого течения COVID-19. По данным различных публикаций, постCOVID-синдром имеют от 10 до 35% пациентов, не нуждающихся в госпитализации, независимо от сопутствующих заболеваний [15]. Среди пациентов, госпитализированных с тяжелым течением SARS-CoV-2-инфекции, частота постковидного синдрома достигает 80% [16].

Большое количество данных о постковидных нарушениях получено из публикаций на основе международного регистра COVID-19 «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2), с российским участием [17]. Авторами сделано заключение, что полиморбидность, определенная наличием сопутствующих заболеваний, является фактором риска летальности при коронавирусной инфекции. В состав наиболее часто встречающихся комбинаций у пациентов с COVID-19 вошли сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и ожирение. Наличие таких комбинаций приводило к повышению риска летального исхода вследствие COVID более, чем в 4 раза [18], однако когорта пациентов с СД отдельно не изучалась.

В популяции пациентов с СД эпидемиология постковидного синдрома в настоящий момент изучена недостаточно [19, 20]. Одной из причин является отсутствие точного определения постковидного синдрома и критериев его диагностики. В когорте пациентов с СД дополнительные трудности в верификации данного состояния вносят необходимость дифференциальной диагностики

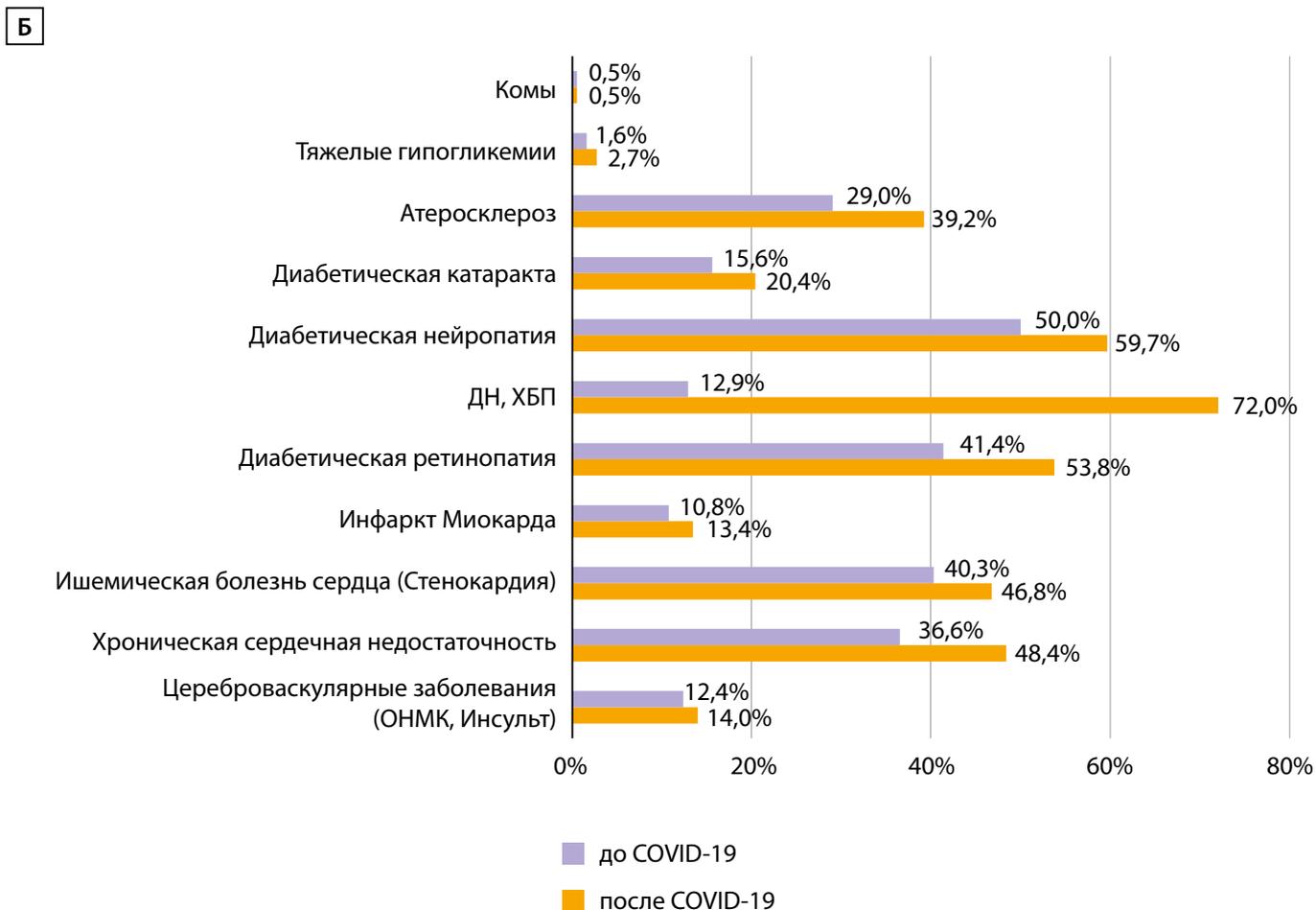
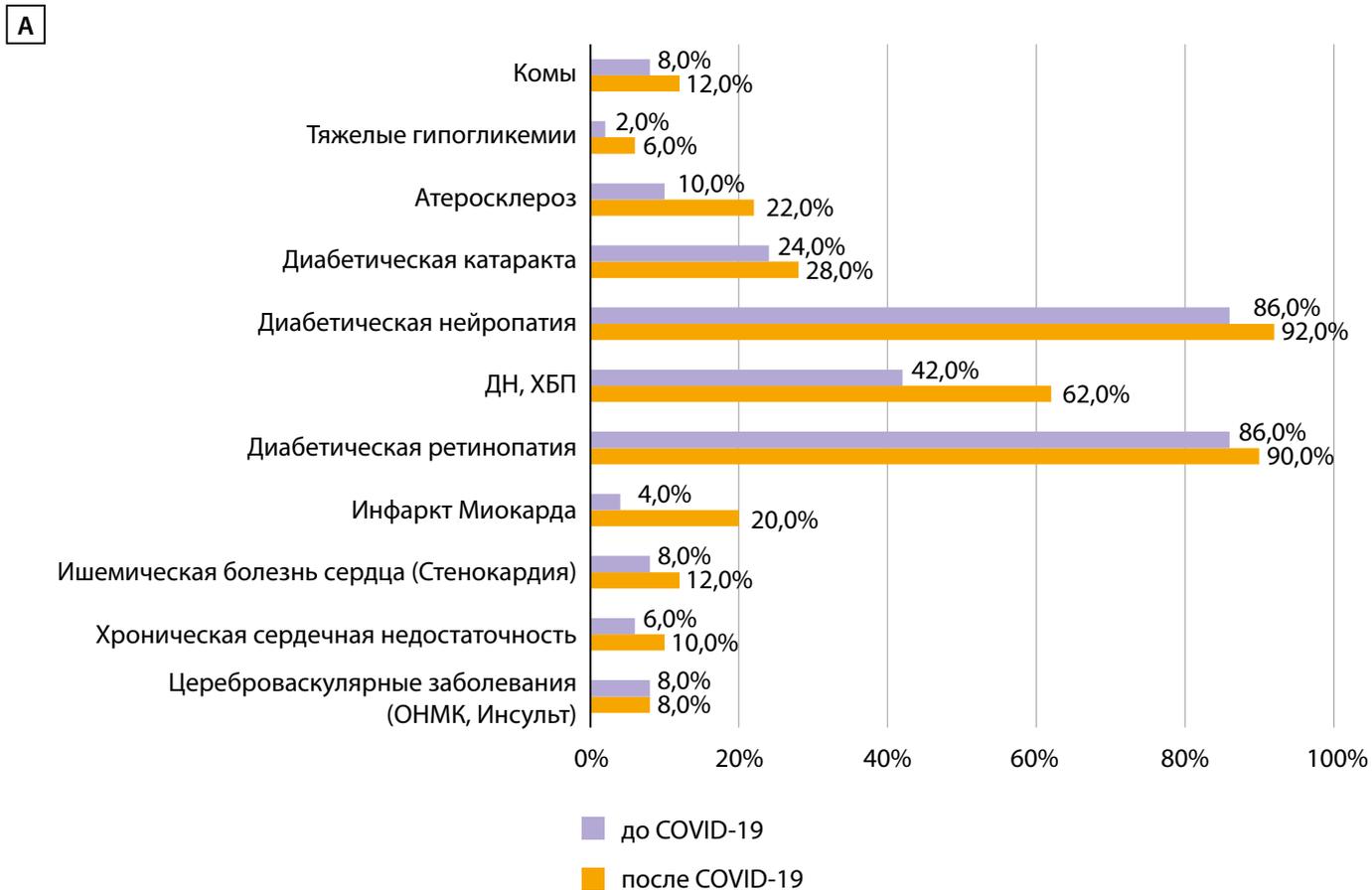


Рисунок 3. Структура диабетических осложнений до и после COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (А) и 2 типа (Б).

ДН — диабетическая нефропатия; ХБП — хроническая болезнь почек.

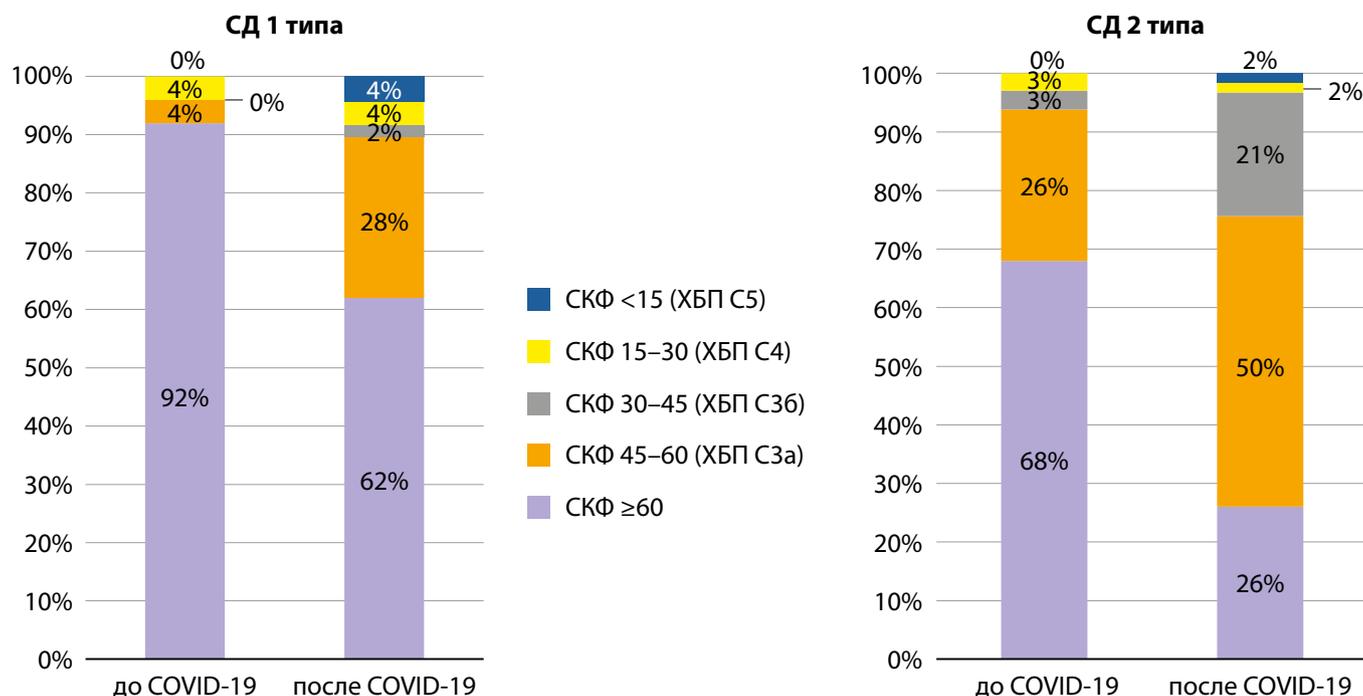


Рисунок 4. Распределение пациентов по скорости клубочковой фильтрации и стадиям ХБП до и после COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

СКФ — скорость клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73 м².

с развитием хронических диабетических осложнений, имеющих общие патогенетические механизмы развития, с выделением постковидного компонента. Вирусная инфекция COVID-19 при СД рассматривается в качестве мощного промотирующего фактора поражения сердечно-сосудистого русла в рамках развития хронических и острых диабетических осложнений, сопровождаемого повышением риска летальности. Это определяет необходимость комплексного подхода при обследовании пациентов в оценке полиорганной дисфункции, что чрезвычайно важно именно для пациентов с СД.

В основе механизмов развития постковидного синдрома рассматривают 3 вида повреждения органов и тканей: первое — это прямое влияние непосредственно самого вируса, второе — нарушения, опосредованные активизацией иммунной системы, третье — дисфункция различных органов и систем, как следствие тяжелого соматического заболевания [21].

Полиорганное повреждение при СД и COVID-19 имеет общую патофизиологическую основу, связанную с тканевым воспалением и эндотелиальной дисфункцией. Клетки эндотелия экспрессируют рецепторы к ACE2, которые являются лигандом для проникновения вируса SARS-CoV-2 [22]. Происходит прямое вирусное поражение сосудов с активацией провоспалительных и протромбогенных факторов и нарушением микроциркуляции, что приводит к поражению органов мишеней с развитием острых СС катастроф или хронической кардиоренальной недостаточности.

РАС является системой, модулирующей СС нарушения при любой патологии. На этапе начала пандемии предполагалось, что индивидуальные особенности РАС могут влиять на выраженность клинических проявлений COVID-19 и развитие постковидного синдрома [23]. Проведенные исследования показали: степень тяжести клинических проявлений COVID-19 коррелирует с уровнем воспалительных маркеров вне зависимости от ге-

нетического и функционального состояния РАС (активности плазменных компонентов РАС и полиморфизма гена ACE2), что указывает на ведущую роль системного воспаления в качестве фактора, определяющего тяжесть нарушений при COVID-19 [24].

Клинический опыт наблюдений в общей популяции позволил классифицировать 4 основных вида постковидных нарушений: 1) гипоксический синдром (дыхательная и кислородная недостаточность); 2) астенический синдром (общая слабость и низкая толерантность к физическим нагрузкам); 3) синдром психоневрологических нарушений (снижение настроения, депрессия, ухудшение когнитивных способностей, anosmia, нарушения сна); 4) гастроинтестинальные симптомы (диспепсия, дисбактериоз, повышение печеночных ферментов, искажение и снижение вкусовых ощущений) [25]. Следует отметить, что в данной градации не выделена группа кардиоренальных поражений, в то время как сердечно-сосудистые и почечные осложнения представляют наибольшую угрозу для прогноза пациентов.

В проведенном нами исследовании было показано, что при относительно стабильных показателях гликемического контроля до и после COVID-19 отмечено значимое снижение СКФ. Так, после перенесенного COVID-19 при СД2 частота всех сосудистых осложнений выросла на 13,2%, в то время как частота ХБП увеличилась на 59,1%, то есть возросла в 5,6 раза. Таким образом, почки можно рассматривать в качестве основного органа поражения вследствие COVID-19 у пациентов с СД.

В когортном исследовании 1733 пациентов, перенесших COVID-19, при исходных значениях более 90 мл/мин/73 м² у 13% пациентов спустя 6 месяцев было диагностировано снижение СКФ менее 90 мл/мин/73 м² (у 107 из 822) [26]. В других работах снижение СКФ в постковидном периоде отмечено у 12–22% пациентов [27].

Вовлеченность почек в патологический процесс при COVID-19 верифицирована при электронной

микроскопии. Так, по данным исследования [28], в ткани почек при аутопсийном исследовании были выявлены вирусные включения в перитубулярном пространстве, эндотелиальных клетках петель капилляров клубочков и базальной мембране клубочка, то есть основных структурах почки, определяющих ее функциональную активность.

Существует гипотеза, что вследствие прямого токсического влияния вируса развивается серия краткосрочных острых почечных нарушений, которые реализуются в хроническое снижение СКФ [29]. Тяжелая острая почечная недостаточность (ОПН), требующая заместительной почечной терапии (ЗПТ), встречается у 5% госпитализированных пациентов с COVID-19, у пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи, распространенность ОПН достигает 20–31% [30]. Морфологически снижение функции почек обусловлено развитием очагово-сегментарного гломерулосклероза, образованием тромбов в микро-циркуляторном русле почек и повреждением канальцев в острую фазу заболевания [31]. Нарушение почечной функции в постковидном периоде протекает по разному пути, что требует динамического наблюдения и тщательного мониторинга этих пациентов. Так, анализ 115 пациентов, госпитализированных в ОПИТ с ОПН, потребовавшей ЗПТ в острую фазу COVID-19, продемонстрировал очень высокую смертность в этой когорте (51% пациентов), при этом среди выживших большинство полностью восстановили почечную функцию к моменту выписки (84% больных) и 8% нуждались в продолжении диализа [32]. В то же время у пациентов без предшествующего анамнеза ОПН в острую фазу отмечалось снижение СКФ в течение года после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, это еще раз подчеркивает важность состояния почечного функционала для жизненного прогноза пациентов и определяет необходимость изучения ренальных нарушений при COVID-19 и в постковидном периоде.

По мере накопления клинического материала о постковидных изменениях становится все более очевидна актуальность классификации этого коморбидного состояния, разработки алгоритма выделения основных групп риска и применения научно обоснованных подходов к ведению и лечению пациентов после COVID-19, особенно в группах риска, к которым относятся пациенты с СД.

Выполненный анализ обуславливает важность организации системы учета и мониторинга пациентов с СД с целью предупреждения рисков прогрессирования кардиоренальных осложнений и риска смертности после перенесенного COVID-19. Внедрение региональных программ мониторинга пациентов с СД с использованием мобильных лечебно-диагностических центров могло бы существенно повысить доступность специализированной помощи, в том числе в отдаленных и сельских районах, что имеет особую актуальность в условиях кадрового дефицита.

Ограничения исследования

При обсуждении полученных результатов следует учитывать, что механизм развития хронических диабетических осложнений и патофизиологические аспекты постковидного синдрома имеют много общего и могут обоюдно усугублять и потенцировать развитие на-

рушений. Таким образом, четко дифференцировать постковидные изменения от старта хронического диабетического осложнения в данный период не всегда представляется возможным, что обуславливает определенные ограничения при интерпретации результатов нашего исследования. Разработанный дизайн с применением уникального инструмента клинико-эпидемиологического мониторинга посредством «Диамобилья», с проведением стандартизированной оценки состояния основных органов мишеней после перенесенного COVID-19, несколько уменьшает, но не исключает ограничения, поскольку показатели исходного визита фиксировались из регистра СД. То есть имело место влияние таких факторов, как проведение исследований разными врачами, в разных лабораториях, на разном оборудовании. Кроме того, существуют общие ограничения, связанные с дизайном наблюдательных исследований и отсутствием группы контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании установлено, что несмотря на стабильные показатели HbA_{1c} и отсутствие значимого ухудшения гликемического контроля, в том числе вследствие интенсификации ССТ на фоне COVID-19, у пациентов с СД1 и СД2 в постковидном периоде наблюдается ухудшение функциональной способности почек (снижение СКФ) и увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений при обоих типах СД, что определяет ключевой спектр мероприятий для разработки мер профилактики. Проведение контрольных эпидемиологических исследований посредством «Диамобилья» предлагается в качестве инструмента оценки постковидных нарушений в когортных выборках пациентов для их своевременной диагностики в условиях первичного звена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении государственного задания Минздрава России, НИОКТР № 122012100183-1.

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

Участие авторов. Викулова О.К., Серков А.А., Исаков М.А., Вагапова Г.Р., Валеева Ф.В., Трубицына Н.П., Мельникова О.Г., Александрова В.К., Смирнова Н.Б., Егорова Д.Н., Артемова Е.В., Сорокина К.В. — личное участие в выезде «Диамобилья». Викулова О.К., Железнякова А.В. — анализ данных и интерпретация результатов, написание текста статьи. Шестакова М.В., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. — одобрение финальной версии рукописи. 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. Всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам данных), принимавшим участие в работе мобильного медицинского центра «Диамобиль» в Республике Татарстан. Авторы выражают благодарность врачам, медсестрам и другим медицинским специалистам, обеспечивавшим активный ввод сведений в базу данных регистра СД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Данные ВОЗ мониторинга COVID-19. WHO Coronavirus (COVID-19). Доступно: <https://covid19.who.int>
- Коронавирус-монитор — интерактивная карта распространения и статистика Covid-19. Доступно: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/>
- Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — A systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):395-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
- Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:909874. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>
- Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К. и соавт. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 404–417. [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):404-417. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12954>
- Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals // *Arch Med Res.* 2021;52(6):575-581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
- A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. 6 октября 2021 г. Доступно по ссылке: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- NICE guideline [NG188]. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng188
- Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) МЗ РФ. Версия 3 (01.11.2022). Доступно по ссылке: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/202/original/BKP_MP_COVID_19__версия_07112022_без_правок.pdf?1669800267
- Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Динамический анализ состояния углеводного обмена в субъектах Российской Федерации по данным мобильного медицинского центра («Диамобиль») и регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 104–112. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12327>
- Железнякова А.В., Викулова О.К., Серков А.А. и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре («Диамобиль») в регионах России. *Consilium Medicum.* 2020;22(10): 39-44 [Zheleznyakova AV, Vikulova OK, Serkov AA, et al. Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia. *Consilium Medicum.* 2020;22(10):39-44 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.10.200323>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 1-148. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition // *Diabetes mellitus.* 2021;24(1S):1-148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Rizvi AA, Kathuria A, Al Mahmeed W, et al. Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes // *J Diabetes Complications.* 2022;36(11):108336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108336>
- Ерусланова К.А., Розанов А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Постковидный синдром: иллюзия или реальность? // *Российский журнал гериатрической медицины.* — 2022. — Т. 1. — №9. — С. 43-47. doi: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2022-43-47>
- Якубова Л.В., Смирнова Л.Н. Пост covid синдром: что известно? // *Лечебное дело.* — 2021. — №4. — С. 79. www.lech-deloo
- Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, пере- несших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)» *Кардиология.* — 2020. — Т. 60.— №11. — С.30-34. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV SARS-CoV-2)". *Kardiologiya.* 2020;60(11):30–34, (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1398>
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз // *Терапевтический архив.* — 2022. — Т. 94. — №1. — С. 32-47. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):32–47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201320>
- Raveendran AV, Misra A. Post COVID-19 syndrome ("Long COVID") and diabetes: challenges in diagnosis and management // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2021;15(5):102235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102235>
- Edward W. Gregg, Marisa K. Sophiea, Misghina Weldegiorgis. Diabetes and COVID-19: Population Impact 18 Months Into the Pandemic // *Diabetes Care* 1 September. 2021;44(9):1916–1923. doi: <https://doi.org/10.2337/dci21-0001>
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–615. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, 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 Z, 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>
- Зураева З.Т., Викулова О.К., Малышева Н.М., и др. Влияние компонентов ренин-ангиотензиновой системы, полиморфизма rs2106809 гена ACE2 и терапии блокаторами PАС на тяжесть течения COVID-19 // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №4. — С. 21-31. [Zuraeva ZT, Vikulova OK, Malysheva NM, et al. 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>
- Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Юрова О.В. Роль микронутриентов в комплексной реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Вопросы питания.* — 2021. — Т. 90. — №2. С. — С. 40–49. [Marchenkova LA, Makarova EV, Yurova OV. The role of micronutrients in the comprehensive rehabilitation of patients with the novel coronavirus infection COVID-19. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2021;90(2):C. 40–9. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-40-49>
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study // *Lancet.* 2021;397:220–232. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)

27. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В. и др. Постковидный синдром — полиморфизм нарушений при новой коронавирусной инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2021. — Т. 13. — №4. — С. 7–20, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-7-20>
28. Ковылина М.В. и др. Острое повреждение почек при COVID-19: клиничко-морфологические сопоставления на основании данных аутопсийных исследований // *Урология*. — 2020. — №6. — С. 5–10. doi: <https://doi.org/10.18565/urology.2020.6.5-10>
29. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / Под ред. проф. Воробьева П.А. // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. — 2021. — Т. 7. — № 8. — С. 3–96. doi: <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>
30. Cummings MJ, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study // *Lancet*. 2020;395;1763–1770
31. Pacheco ICR, et al. Kidney injury associated with COVID-19 infection and vaccine: A narrative review // *Frontiers in Medicine*. 2022;9:3532. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.956158>
32. Stevens J.S. et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy // *PLoS ONE*. 2020;15:e0244131

Рукопись получена: 26.12.2023. Одобрена к публикации: 28.01.2024. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Викулова Ольга Константиновна**, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; SPIN-код: 9790-2665; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Железнякова Анна Викторовна, к.м.н. [Anna V. Zheleznyakova, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9524-0124>; SPIN-код: 8102-1779; e-mail: azhelez@gmail.com

Серков Алексей Андреевич [Alexey A. Serkov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3398-5603>; SPIN-код: 7593-0039; e-mail: enc.rd2008@gmail.com

Исаков Михаил Андреевич, к.б.н. [Mikhail A. Isakov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9760-1117>; SPIN-код: 5870-8933, e-mail: m.isakov@aston-health.com

Вагапова Гульнара Рифатовна, д.м.н., проф. [Gulnar R. Vagapova]; SPIN-код: 7643-4987

Валеева Фарида Вадутровна, д.м.н., проф. [Farida V. Valeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>; SPIN-код: 2082-3980

Трубицына Наталья Петровна, к.м.н. [Natalia P. Trubitsyna]; SPIN-код: 8816-8380; e-mail: Trubitcina.Natalya@endocrincentr.ru

Мельникова Ольга Георгиевна, к.м.н. [Olga G. Melnikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0394-6913>; SPIN-код: 9908-3301; e-mail: Melnikova.Olga@endocrincentr.ru

Александрова Вера Кирилловна, к.м.н. [Vera K. Aleksandrova]; e-mail: aleksandrova.vera@endocrincentr.ru

Смирнова Наталия Борисовна, к.м.н. [Natalia B. Smirnova]; e-mail: Smirnova.Natalya@endocrincentr.ru

Егорова Дарья Никитична, к.м.н. [Dariya N. Egorova]; SPIN-код: 8687-0470; e-mail: Egorova.Dariya@endocrincentr.ru

Артемova Екатерина Викторовна [Ekaterina V. Artemova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2232-4765>; SPIN-код: 4649-0765; e-mail: artemova.ekaterina@endocrincentr.ru

Сорокина Клия Вестовна [Kliya V. Sorokina]; e-mail: sorkl@bk.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., проф., 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

Дедов Иван Иванович, д.м.н., проф., академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; SPIN-код: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Викулова О.К., Железнякова А.В., Серков А.А., Исаков М.А., Вагапова Г.Р., Валеева Ф.В., Трубицына Н.П., Мельникова О.Г., Александрова В.К., Смирнова Н.Б., Егорова Д.Н., Артемova Е.В., Сорокина К.В., Шестакова М.В., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. Комплексный анализ постковидных кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа по данным мобильного лечебно-диагностического центра «Диамобиль» // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 65–74. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13426>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Serkov AA, Isakov MA, Vagapova G.R., Valeeva F.V., Trubitcina NP, Melnikova OG, Aleksandrova VK, Smirnova NB, Egorova DN, Artemova EV, Sorokina KV, Shestakova MV, Mokrysheva NG, Dedov II. Multiplex analysis of post-Covid cardiorenal complications in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus according to the mobile diagnostic and treatment center (Diamobil). *Problems of Endocrinology*. 2024;70(4):65-74. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13426>

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА (ДИСГЛИКЕМИЕЙ)



© Ф.Х. Дзгоева¹, Е.В. Екушева^{2,3}, В.В. Демидова^{1*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

³Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Ожирение — это хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям, прогрессирующее при естественном течении болезни и характеризующееся избыточным отложением жировой массы в организме. Данное патологическое состояние в последние годы приняло масштаб глобальной эпидемии, размеры которой неуклонно увеличиваются, затрагивая в настоящее время более 2 миллиардов человек во всем мире. Ввиду своей неоднородности, ожирение оказывает негативное влияние на работу практически всех органов и систем организма, способствуя возникновению дополнительных сопутствующих заболеваний и патологических состояний, существенно ухудшающих качество жизни этих пациентов. Так, давно известна тесная взаимосвязь между сахарным диабетом 2 типа и когнитивными нарушениями, как и с рядом других соматических заболеваний: ишемической болезнью сердца, атеросклерозом, неалкогольной жировой болезнью печени, дислипидемией, злокачественными новообразованиями и другими ассоциированными патологическими состояниями на фоне избыточной массы тела и ожирения. В настоящее время весьма актуальной является проблема возникновения когнитивных нарушений у пациентов с избыточной массой тела или изменением гликемического профиля ввиду высокой распространенности и недостаточной изученности данного вопроса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; избыточная масса тела; когнитивные нарушения; сахарный диабет.

COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH OBESITY AND IMPAIRED CARBOHYDRATE METABOLISM (DYSGLYCEMIA)

© Fatima Kh. Dzgoeva¹, Evgenia V. Ekusheva^{2,3}, Viktoria V. Demidova^{1*}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Academy of Postgraduate Education of the Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

³Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Obesity is a chronic disease, heterogeneous in etiology and clinical manifestations, progressing with a natural course, characterized by excessive deposition of fat mass in the body. This pathological condition has taken on the scale of a global epidemic in recent years, which continues to progress steadily, currently affecting more than 2 billion people worldwide. Due to its heterogeneity, obesity has a negative impact on the work of almost all organs and systems of the body, contributing to the emergence of new concomitant diseases and pathological conditions that significantly worsen the quality of life of these patients. Thus, a close relationship between type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment has long been known, as well as with a number of other somatic diseases: coronary heart disease, atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease, dyslipidemia, malignant neoplasms and other associated pathological conditions against the background of overweight and obesity.

Currently, the problem of the relationship of cognitive impairment in patients with overweight or changes in the glycemic profile is very relevant, due to the high prevalence and insufficient study of this issue.

KEYWORDS: obesity; overweight; cognitive impairment; diabetes mellitus.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых людей старше 18 лет имели избыточную массу тела, из которых 650 млн страдали ожирением [1, 2]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что каждое увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 единиц выше 25 кг/м² повышает показатели общей смертности на 29%, смертности

от сосудистых заболеваний на 41%, а также на 60–120% в связи с диабетом и заболеваниями почек и печени [3]. В настоящее время распространенность пациентов с сахарным диабетом (СД) также достигает неутешительных значений — 366 млн человек, и ожидается, что к 2030 г. это число возрастет до 552 млн [2].

Известно, что само по себе ожирение является коморбидным фактором развития цереброваскулярной патологии, проявляющейся в первую очередь когнитивными



нарушениями. В частности, показано, что все составляющие метаболического синдрома (МС) так или иначе ассоциированы с расстройствами когнитивной сферы, в том числе с деменцией [4].

На сегодняшний день в мире почти у 50 млн человек отмечается деменция, и каждый год регистрируется около 10 млн новых случаев этого заболевания [5]. По прогнозам специалистов, к 2030 г. количество людей, страдающих деменцией, удвоится, а к 2050 г. — утроится и будет составлять более 130 млн человек [5]. В большинстве случаев развитию этого патологического состояния на протяжении длительного периода времени предшествуют малозаметные, неспецифические расстройства когнитивных функций, поэтому основное внимание клиницистов должно быть направлено на своевременную диагностику, исключение потенциально курабельных состояний и заболеваний и максимально раннее начало терапии имеющихся недементных нарушений [6].

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой снижение одной или нескольких познавательных функций по сравнению с ранее имеющимся уровнем [7]. Они могут иметь разную степень выраженности, наблюдаются при большом количестве заболеваний, и в клинической практике такие пациенты оказываются на приеме у врачей разных специальностей. Различают следующие формы когнитивных нарушений: субъективные КН (СКН); легкие КН (ЛКН), умеренные КН (УКН), деменция (табл. 1) [6, 8].

Поскольку в настоящее время проведены исследования с небольшим числом больных, то сложно иметь объективную картину представленности когнитивных расстройств у пациентов с ожирением или СД2. Вместе с тем имеющиеся данные позволяют предположить существенную распространенность таких патологических состояний у этих людей.

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И НАРУШЕНИЕМ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Ожирение является часто наблюдаемой и актуальной медико-социальной проблемой во всем мире и тесно связано с рядом сопутствующих заболеваний и патологических состояний, в частности с развитием КН, что неоднократно продемонстрировано в ряде исследований не только у пациентов с ожирением, но и с избыточной массой тела (табл. 2) [9, 10, 11, 12].

Hartanto A., Yong J.C. [9] продемонстрировали достоверную обратную связь между ожирением и объемом кратковременной памяти, вместе с тем при снижении массы тела исследуемых наблюдалось улучшение исполнительных функций. Также полученные в исследовании данные [9] позволяют предположить важную роль церебральных структур в регуляции пищевого поведения, возникновении переживания и сложности контроля веса тела, что, безусловно, увеличивает риск развития ожирения в дальнейшем. Следует отметить, что пациенты на момент анализа также являлись участниками Когнитивного проекта в рамках второго (II) и третьего (III) этапов MIDUS (*англ.* Midlife Development in the United States — Рост среднего возраста в США). Кроме того, отмечалась достоверная положительная корреляция между большим показателем индекса соотношения объема талии/бедер (ИТБ) и выраженностью КН в отличие от ИМТ. Эти результаты, возможно, позволят переоценить значение показателя ИМТ как основного при анализе осложнений у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [9].

Другой метаанализ [10] обнаружил высокую положительную корреляцию между ожирением и неврологическими расстройствами, такими как болезнь Альцгеймера (БА) и другие виды деменции (95% достоверный

Таблица 1. Общая характеристика когнитивных нарушений разной степени выраженности [6, 8]

Виды когнитивных нарушений	Характеристика
Субъективные когнитивные нарушения	Жалобы на стойкое ухудшение умственной работоспособности по сравнению с ранее имеющейся, возникшее без видимой причин; отсутствие отклонений от возрастной нормы при выполнении стандартных нейропсихологических тестов для диагностики когнитивных нарушений; они не вызывают профессиональную, социальную или бытовую дезадаптацию
Легкие когнитивные нарушения	Наличие жалоб и снижение одной или нескольких познавательных функций, о которых говорит пациент и которые может выявить специалист с помощью специальных нейропсихологических тестов; они не вызывают профессиональную, социальную или бытовую дезадаптацию
Умеренные когнитивные нарушения	Наличие жалоб и снижение одной или нескольких познавательных функций, о которых сообщает пациент и/или окружающие люди и которые объективно выявляются с помощью нейропсихологических тестов. Изменения не вызывают профессиональной, социальной или бытовой дезадаптации, но заметно влияют на качество жизни пациента. Нет признаков деменции
Деменция	Выраженное и устойчивое нарушение одной или нескольких познавательных функций, которое приводит к профессиональной, бытовой и социальной дезадаптации пациента и подтверждается с помощью нейропсихологических тестов; отмечается на фоне ясного сознания

Таблица 2. Исследования, изучающие когнитивные нарушения у лиц с ожирением и нарушением гликемического профиля

Авторы исследования	Тип клинического исследования/количество исследований и участников	Основные выводы
Hartanto A., Yong J.C., et al. [9]	Лонгитудинальное исследование (n=2652)	Обнаружена прямая корреляция между снижением эпизодической памяти и наличием ожирения, что более значимо демонстрирует важность анализа показателя ИТБ ¹ , а не ИМТ ²
Pedditz E., Peters R., et al. [10]	Систематический обзор и метаанализ (21 исследование, n=62 425)	Показана положительная связь между ожирением и развитием деменции
Anstey K.J., Cherbuin N., et al. [11]	Систематический обзор и метаанализ (16 исследований, из которых 15 — проспективные)	Выявлена положительная корреляция между недостатком или избытком массы тела или ожирением и нарушением когнитивных функций
Tuligenga R.H., Dugravot A., et al. [14]	Ретроспективный анализ когортного лонгитудинального исследования (n=5653)	Выявлена прямая зависимость между наличием сахарного диабета и более быстрым снижением когнитивных функций (способности логично и последовательно рассуждать, ухудшения объема памяти, общим нарушением познавательной сферы)
Palta P., Carlson M.C., et al. [15]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (n=3069)	Показана прямая корреляция между сахарным диабетом и низкими показателями при тестировании исполнительных функций и фонематической вербальной беглости
Rawlings A.M., Sharrett A.R., et al. [16]	Проспективное обсервационное когортное исследование (n=15 792)	Продemonстрирована прямая зависимость между сахарным диабетом и развитием когнитивных расстройств
Kinattungal N., Mehdi S., et al. [17]	Обсервационное кросс-секционное исследование (n=200)	Показана прямая корреляционная связь между наличием сахарного диабета 2 типа и развитием КН
Старостина Е.Г., Володина М.Н. и др. [18]	Пилотное проспективное открытое наблюдательное исследование (n=178)	Продemonстрирована прямая зависимость между наличием депрессии, когнитивных нарушений и 5-летней смертностью у пациентов с СД2
Raji C.A., Ho A.J., et al. [19]	Нерандомизированное контролируемое исследование (n=94)	Продemonстрирована прямая связь между избыточной массой тела, гиперинсулинемией и развитием СД2 и возникновением церебральной атрофии в лобных, височных и подкорковых областях головного мозга
Gannon O.J., Robison L.S., et al. [22]	Доклиническое исследование на мышах (n=251)	Обнаружена прямая связь диеты с высоким содержанием жиров и развитием преддиабета, избыточной массой тела и КН
Smith P.J., Mabe S., et al. [29]	Рандомизированное клиническое исследование (n=160)	Продemonстрирована обратная связь между избыточной массой тела и ожирением и результатами когнитивного тестирования
Feinkohl I., Janke J., et al. [30]	Перекрестное исследование (n=669)	Выявлена обратная корреляция между уровнем лептина, соотношением лептин/адипонектин и степенью выраженности КН

Примечание. 1) ИТБ — индекс соотношения объема талии/бедер, 2) ИМТ — индекс массы тела.

интервал (ДИ): 1,20–1,66). Вместе с тем данный показатель не имел статистической значимости у лиц пожилого возраста, что, возможно, связано с разными инструментами для оценки КН, а также меньшим количеством лиц с ожирением и повышенным ИМТ, что часто обусловлено развитием старческой астении в данной возрастной группе [10].

Взаимосвязь между показателем ИМТ у лиц среднего и пожилого возраста и развитием деменции была исследована в метаанализе Anstey K.J., Cherbuin N. [11], где была продемонстрирована положительная корреляция между недостатком, избытком массы тела и ожирением с развитием КН, в то время как стабильная масса тела в пожилом возрасте обнаружила противоположную взаимосвязь [11]. Помимо вышеуказанного, исследуемые с избыточной массой тела имели на 33% больший риск возникновения СД2 в пожилом возрасте. Важно отметить, что наличие ожирения в среднем возрасте было связано с увеличением риска развития БА в 3,08 раза для женщин и в 2,45 раза для мужчин соответственно.

Yang Y., Shields G.S. в своем метаанализе обнаружили существенное нарушение исполнительных функций у обследуемых с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с группой контроля [12], причем у участников с избыточной массой тела наблюдалось снижение объема рабочей памяти, когнитивной гибкости, нарушенные способности к планированию и принятию решений, как и беглости речи.

В поперечном исследовании с участием 224 пожилых женщин (средний возраст $65,69 \pm 3,7$ лет) [13] оценивалась взаимосвязь между наличием избыточной массы тела или ожирения и изменениями исполнительных функций в трех группах: с нормальной, избыточной массой тела и ожирением. Согласно результатам теста прокладывания пути (ТМТ), выявлена отрицательная корреляционная связь между ИМТ и адекватным исполнительным функционированием в пожилом возрасте [13].

В когортном исследовании Whitehall I.I. [14] у пациентов с СД по сравнению с участниками с нормогликемией было продемонстрировано более быстрое ухудшение возможности запоминания и воспроизведения — на 45% (10-летняя разница в снижении $-0,13$ SD, 95% ДИ от $-0,26$ до $-0,00$; $p=0,046$), способности логично и последовательно рассуждать — на 29% ($-0,10$ SD, от $-0,19$ до $-0,01$; $p=0,026$) и в целом более низкие баллы при оценке когнитивных функций — на 24% ($-0,11$ SD, от $-0,21$ до $-0,02$, $p=0,014$). Плохой гликемический контроль у пациентов с установленным диабетом был также сопряжен со значительно более быстрым ухудшением КН [14].

В исследовании GEMS (англ. The Ginkgo Evaluation of Memory Study — Оценка влияния Гинкго на память) [15] продемонстрирована прямая корреляция между СД и низкими показателями при тестировании исполнительных функций и фонематической вербальной беглости, при этом не было выявлено значимого снижения других когнитивных функций по сравнению с пациентами без СД, что противоречит данным ряда предыдущих исследований, например, ARIC (англ. Atherosclerosis Risk in Communities — Риск атеросклероза в сообществах) [16], что может быть связано с разными возрастными категориями участников (57 лет в ARIC и 78 лет в GEMS).

Анализ КН у пациентов с СД с помощью шкалы MoCA (англ. Montreal Cognitive Assessment — Монреальская шкала для оценки когнитивных функций) [17] продемонстрировал значительную распространенность нарушений по сравнению с группой контроля: $18,99 \pm 0,48$ и $26,21 \pm 0,46$ баллов соответственно.

Изучение взаимосвязи аффективных и когнитивных нарушений у пациентов с СД2 и показателя 5-летней смертности обнаружило прямую корреляцию между выраженными КН и 25% прогнозируемой вероятностью смертельного исхода; как и выраженными депрессивными расстройствами и аналогичного показателя — 26% [18]. Напротив, нормальное когнитивное функционирование и отсутствие аффективных нарушений минимально влияет на анализируемый показатель: 2% и 2% соответственно, что подчеркивает необходимость выявления и лечения данных расстройств у пациентов с СД2.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И НАРУШЕНИЕМ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Жировая ткань, являясь гормонально активной, продуцирует ряд провоспалительных факторов, которые приводят к развитию разнообразных и многоуровневых патофизиологических изменений, в том числе к развитию системного воспаления. Так, в работе Raji C.A., Ho A.J. [19] использование магнитно-резонансной морфометрии для оценки состояния серого и белого вещества головного мозга у пожилых пациентов с нормальными когнитивными функциями позволило продемонстрировать взаимосвязь между избыточной массой тела, гиперинсулинемией, развитием СД2 и наличием атрофии в лобных, височных и подкорковых церебральных областях. В этом же исследовании [19] у пациентов с ожирением выявлены атрофические изменения в области передней поясной извилины, гиппокампе и таламусе (рис. 1). Следует отметить, что у пациентов с избыточной массой тела и без выраженных КН наблюдались схожие патологические изменения в головном мозге [19].

В обзоре Schmitt L.O., Gaspar J.M. [20] показано, что при ожирении наблюдается митохондриальная дисфункция, сопряженная с повышенным уровнем активных форм кислорода (АФК) и оксида азота (NO), снижением содержания белка — коактиватора 1-альфа-рецептора (PGC-1 α), митофузинов 1 и 2 (Mfn1/Mfn2) и мембранного потенциала митохондрий ($\Delta\Psi_m$) (рис. 2). Все эти патологические изменения ассоциированы с развитием системного воспаления, сопровождающегося повышенной экспрессией ряда провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β) и некроза опухоли- α (ФНО- α) [20], и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что в свою очередь приводит к проникновению провоспалительных цитокинов в паренхиму головного мозга и дальнейшей активации глиальных клеток (микроглии и астроцитов) [21]. Активированная микроглия секретирует большое количество воспалительных цитокинов (TNF α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), поддерживая системное воспаление и приводя к еще большему повреждению нейронов [21].

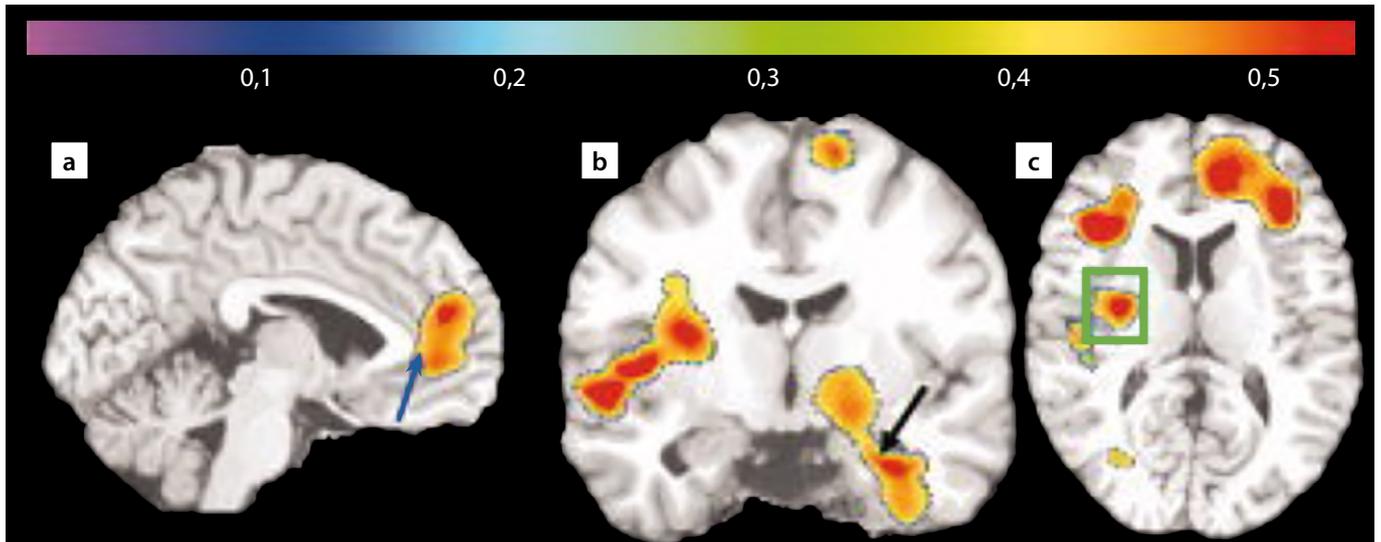


Рисунок 1. Уменьшение объема серого и белого вещества в лобных отделах, передней поясной извилине (а — синяя стрелка), в гиппокампе (b — черная стрелка) и базальных ганглиях (с — зеленая рамка) у пациентов с ожирением по данным магнитно-резонансной морфометрии [19].

Гиппокамп — это функционально значимое образование головного мозга, часть лимбической системы, в первую очередь связанная с механизмами обучения, внимания, различных модальностей памяти и регуляцией эмоциональных реакций [19]. Нарушения функционирования гиппокампа наблюдаются на ранних стадиях нейродегенеративного процесса, включая сосудистую деменцию и болезнь Альцгеймера [19].

Gannon O.J., Robison L.S. продемонстрировали наличие прямой корреляции между уровнем системного воспаления в гиппокампе, вызванного ожирением на фоне высококалорийного питания, и нарушениями обучения и памяти [22]. В вышеуказанном исследовании мышей разделили на группы и кормили пищей с высоким (60%) или низким содержанием (10%) жира. У обоих полов из первой группы обнаружено развитие преддиабетического фенотипа (нарушение толерантности к глюкозе) и увеличение массы тела. Примечательно, что у самок, помимо

наличия более широкого спектра КН (нарушение эпизодической и пространственной памяти, пространственно-го обучения), были обнаружены выраженные проявления астроглиоза и отложение белка Аβ (англ. amyloid beta — бета-амилоид) по сравнению с самцами [22].

РОЛЬ ИНСУЛИНА В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Инсулин является важным регулятором гомеостаза и метаболизма глюкозы. Однако его роль в функционировании центральной нервной системы и в частности возникновении КН в настоящий момент является полностью не изученной (рис. 3) [23]. Так, в своей работе Sims-Robinson C., Kim B. высказали предположение о том, что при проникновении в головной мозг через гематоэнцефалический барьер инсулин подвергается воздействию специфического фермента IDE (англ.

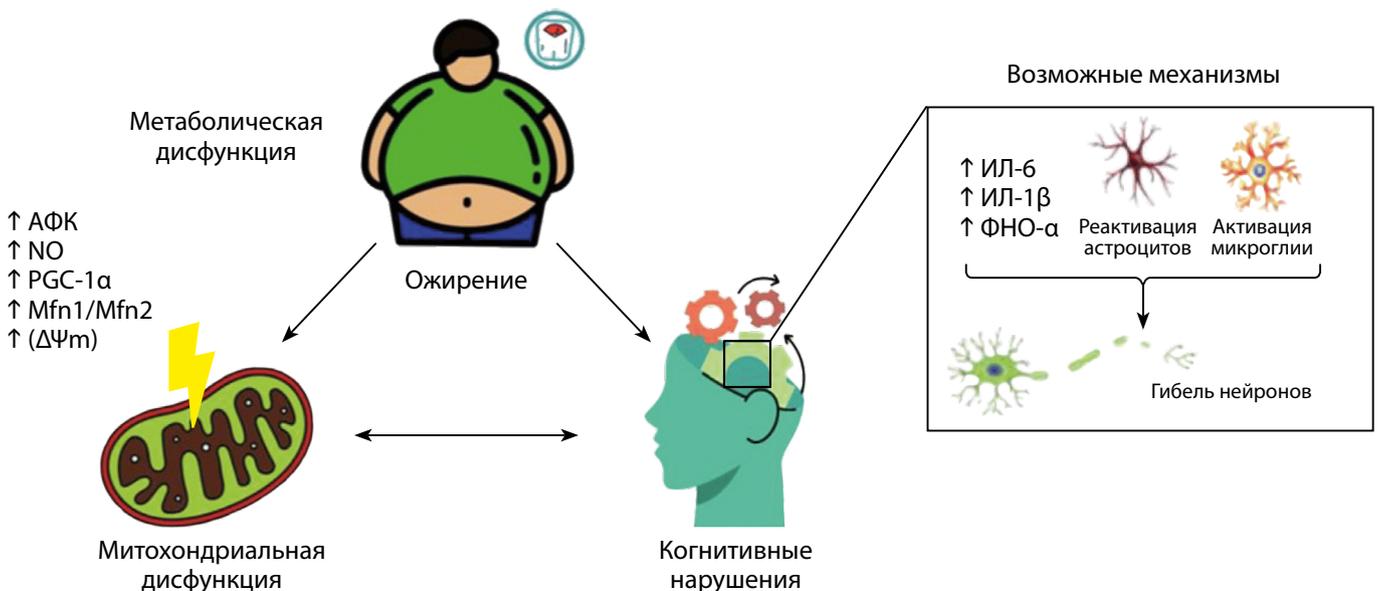


Рисунок 2. Роль ожирения в развитии системного воспаления и митохондриальной дисфункции [20].

Примечание: АФК — активные формы кислорода; NO — оксид азота; ΔΨm — мембранный потенциал митохондрий; PGC-1α — белок — коактиватор 1-альфа-рецептора; Mfn1/Mfn2 — митофузины 1 и 2; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-1β — интерлейкин 1-бета; ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа.

Insulin-Degrading Enzyme — фермент, разрушающий инсулин), который также способен расщеплять белок А β , играющий ключевую роль в развитии болезни Альцгеймера [24]. Таким образом, инсулин и белок А β конкурируют за связывание с IDE, поэтому в состоянии гиперинсулинемии происходит связывание инсулина с IDE и накопление белка А β , что, возможно, в дальнейшем является одним из факторов риска развития болезни Альцгеймера (рис. 4) [23–25].

Помимо вышеуказанного, гиперинсулинемия может способствовать прогрессированию системного воспаления и окислительного стресса за счет ингибирования АМФ-активируемой протеинкиназы [23]. Примечательно, что высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 и гамма-интерферон, расположены вблизи бляшек А β и клеток-макрофагов, что указывает на важную роль системного воспаления в патологии болезни Альцгеймера [23].

Большой интерес в последнее время представляет собой влияние инсулина на астроциты, ввиду того что являются наиболее распространенными клетками головного мозга и имеют тесную связь с нейронами [26]. Они поддерживают оптимальную микросреду, обеспечивающую адекватное функционирование нейронов, участвуют в нейрогенезе, регуляции тонуса сосудов головного мозга, поддержании ГЭБ и регуляции энергетического гомеостаза [26]. Помимо вышеуказанного, астроциты под воздействием инсулина могут реагировать на изменения уровня нейротрансмиттеров, вызывая повышение внутриклеточного кальция, а также способны выделять ряд глиотрансмиттеров, обеспечивающих взаимодействие между нейронами и глиальными клетками [23]. В 2018 г. доклиническое исследование Cai W., Xue C. впервые продемонстрировало развитие у мышей с выключенными рецепторами инсулина поведенческих реакций в виде тревожного поведения и депрессивного

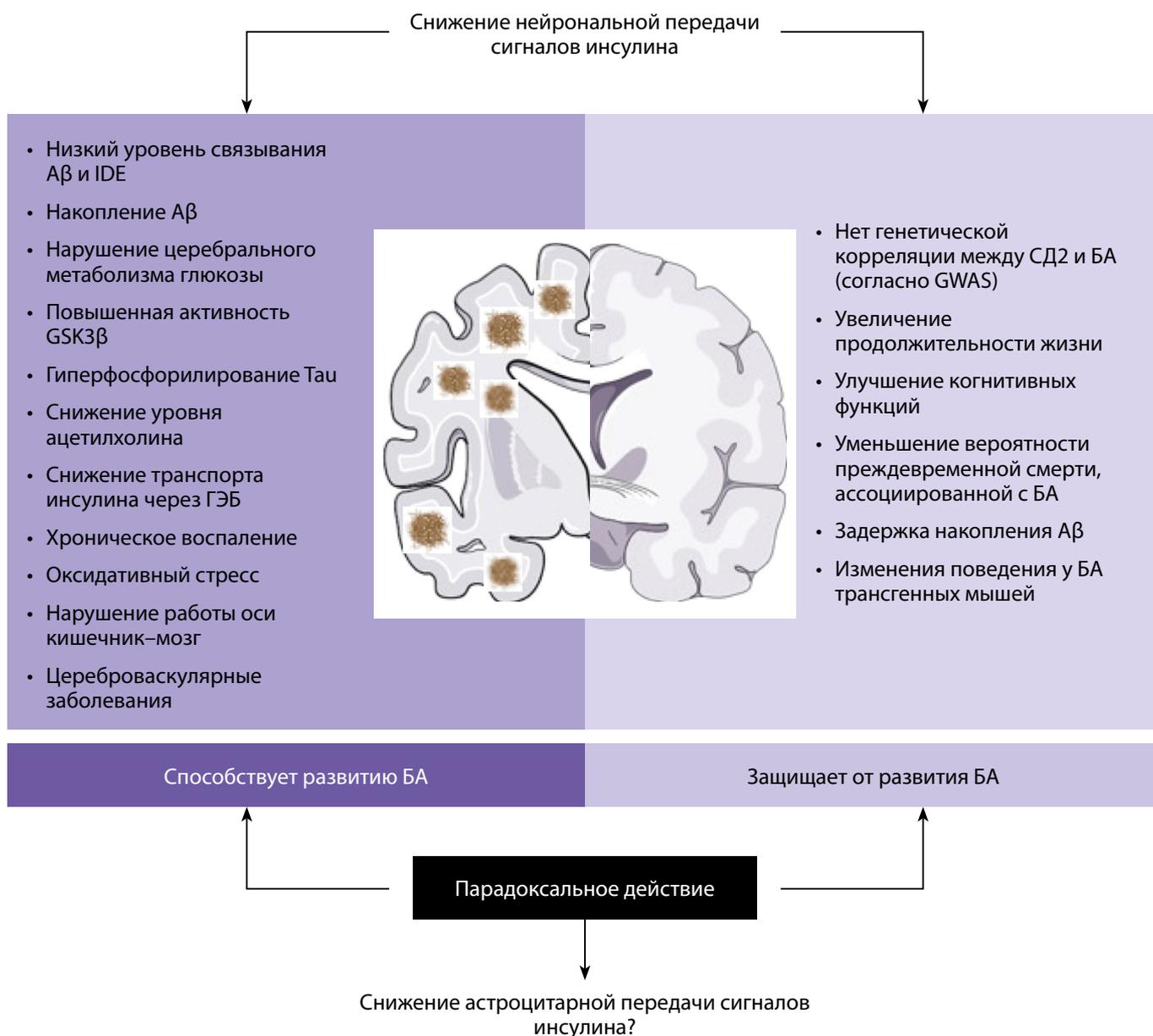


Рисунок 3. Основные механизмы влияния инсулина на патогенез болезни Альцгеймера [23].

Примечание: А β — амилоид-бета; IDE — фермент, разрушающий инсулин; GSK-3 β — киназа гликогенсинтазы-3-бета; Tau — белок Tau; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; СД2 — сахарный диабет 2 типа; БА — болезнь Альцгеймера; GWAS — исследование полногеномного поиска ассоциаций.

важность изучения когнитивной сферы у пациентов с ожирением и нарушением гликемического профиля. Несмотря на высокий уровень доказательности и правильный дизайн проведенных исследований, в дальнейшем необходимо обращать внимание на такие факторы, как пол, расовая/этническая принадлежность, тяжесть СД, состояние когнитивных функций при впервые выявленном диабете, длительно существующем заболевании и при его дебюте в раннем возрасте, а также более тщательно оценивать у пациентов отдельные когнитивные функции и другие патологические изменения на фоне СД. Важный акцент необходимо сделать на выявлении специфических ранних предикторов развития когнитивных нарушений у пациентов с ожирением и дисгликемией для создания специализированных методов профилактики их дальнейшего прогрессирования.

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. Дзгоева Ф.Х. — концепция и дизайн статьи, переработка первого варианта статьи на предмет важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи; Екушева Е.В. — переработка нескольких вариантов статьи на предмет важного интеллектуального содержания, редактирование текста статьи; Демидова В.В. — анализ данных и литературы, редактирование 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

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53–70. Dedov I.I., Mel'nicchenko G.A., Shestakova M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., Shestakova E.A. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>.
2. World Health Organization. Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/index.html.
3. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-1096. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
4. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г. Ожирение и когнитивная дисфункция // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13. — №3. — С. 3-8. doi: <https://doi.org/10.14341/omet201633-8>
5. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
6. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения — актуальная междисциплинарная проблема // *ПМЖ*. — 2018. — Т. 12. — №1. — С. 32-37
7. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. 5th ed. (DSM-5, DSM-V). Washington, DC: London: American Psychiatric Association, 2013. 970 p.
8. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., Гусев Е.И., Дудченко Н.Г., и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2021; 121 (10-3): 6-137.
9. Hartanto A, Yong J, Toh W. Bidirectional Associations between Obesity and Cognitive Function in Midlife Adults: A Longitudinal Study. *Nutrients*. 2019;11(10):2343. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11102343>
10. Peditizi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing*. 2016;45(1):14-21. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afv151>
11. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: A meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2011. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x>
12. Yang Y, Shields GS, Guo C, Liu Y. Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.020>
13. Nascimento M de M, Kliegel M, Silva PST, et al. The Association of Obesity and Overweight with Executive Functions in Community-Dwelling Older Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2440. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20032440>
14. Tuligenga RH, Dugravot A, Tabák AG, et al. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: A post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70192-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70192-X)
15. Palta P, Carlson MC, Crum RM, et al. Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Journals Gerontol Ser A*. 2018;73(1):123-130. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glx076>
16. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider ALC, et al. Diabetes in Midlife and Cognitive Change Over 20 Years. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):785. doi: <https://doi.org/10.7326/M14-0737>
17. Kinattungal N, Mehdi S, Undela K, et al. Prevalence of Cognitive Decline in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Real-World Cross-Sectional Study in Mysuru, India. *J Pers Med*. 2023;13(3):524. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm13030524>
18. Старостина Е.Г., Володина М.Н., Старостин И.В. Депрессия, когнитивная дисфункция и другие факторы, ассоциированные с 5-летней общей смертностью при сахарном диабете 2 типа: Пилотное проспективное наблюдательное исследование // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 327-337. Starostina E.G., Volodina M.N., Starostin I.V. Depression, cognitive dysfunction and other factors associated with 5-year overall mortality in type 2 diabetes mellitus: a pilot prospective observational study. *Diabetes mellitus*. 2022;25(4):327-337. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/DM12926>.
19. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, et al. Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(3):353-364. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.20870>
20. Schmitt LO, Gaspar JM. Obesity-Induced Brain Neuroinflammatory and Mitochondrial Changes. *Metabolites*. 2023;13(1):86. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo13010086>
21. Salas-Venegas V, Flores-Torres RP, Rodríguez-Cortés YM, et al. The Obese Brain: Mechanisms of Systemic and Local Inflammation, and Interventions to Reverse the Cognitive Deficit. *Front Integr Neurosci*. 2022;16. doi: <https://doi.org/10.3389/fnint.2022.798995>
22. Gannon OJ, Robison LS, Salinero AE, et al. High-fat diet exacerbates cognitive decline in mouse models of Alzheimer's disease and mixed dementia in a sex-dependent manner. *J Neuroinflammation*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02466-2>
23. Ezkurdia A, Ramírez MJ, Solas M. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Focus on Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4354. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24054354>
24. Sims-Robinson C, Kim B, Feldman EL. Chapter 13—Diabetes and Cognitive Dysfunction. In *Neurobiology of Brain Disorders*; Zigmond MJ, Rowland LP, Coyle JT., Eds. Academic Press: San Diego, CA, USA, 2015; 189–201

25. Li X, Leng S, Song D. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment. *Clin Interv Aging*. March 2015;549. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S74042>
26. García-Cáceres C, Quarta C, Varela L, et al. Astrocytic Insulin Signaling Couples Brain Glucose Uptake with Nutrient Availability. *Cell*. 2016;166(4):867-880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.028>
27. Cai W, Xue C, Sakaguchi M, et al. Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior. *J Clin Invest*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI99366>
28. Stecutorum SM, Solas M, Brüning JC. The paradox of neuronal insulin action and resistance in the development of aging-associated diseases. *Alzheimer's Dement*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.008>
29. Smith PJ, Mabe S, Sherwood A, et al. Association Between Insulin Resistance, Plasma Leptin, and Neurocognition in Vascular Cognitive Impairment. *J Alzheimer's Dis*. 2019;71(3):921-929. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-190569>
30. Feinkohl I, Janke J, Slooter AJC, Winterer G, Spies C, Pischon T. Plasma leptin, but not adiponectin, is associated with cognitive impairment in older adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;120:104783. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104783>

Рукопись получена: 24.10.2023. Одобрена к публикации: 14.11.2023. Опубликовано online: 30.08.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Демидова Виктория Викторовна [Viktoria Demidova]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм.Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8070-2322>; e-mail: vicky-quikky@mail.ru

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н. [Fatima Kh. Dzgoeva, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com
Екушева Евгения Викторовна, д.м.н., профессор [Ekusheva E.V., MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>; SPIN-код: 8828-0015; e-mail: ekushevaev@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзгоева Ф.Х., Екушева Е.В., Демидова В.В. Когнитивные расстройства у пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена (дисгликемией) // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 75-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13389>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzgoeva FKh, Ekusheva EV, Demidova VV. Cognitive impairment in patients with obesity and impaired carbohydrate metabolism (dysglycemia). *Problems of Endocrinology*. 2024;70(4):75-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13389>

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАРАМЕТРОВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА С КЛИНИЧЕСКИМИ И БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА



© Т.С. Душина*, Л.А. Суплотова, С.М. Кляшев, М.В. Николенко, Е.Ф. Дороднева

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Заболеваемость ожирением драматически растет во всем мире. В последнее время появляется все больше доказательств связи ожирения с функциональным состоянием микробиоты кишечника. Понимание этой взаимосвязи может обеспечить новые подходы к лечению ожирения путем управления качественными и количественными параметрами бактериально-грибковых ассоциаций кишечника.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности качественного и количественного состава микробиоты толстого кишечника и оценить ассоциации с анамнестическими, антропометрическими и биохимическими показателями у молодых пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое поперечное одномоментное контролируемое исследование с участием 118 молодых людей, из которых 87 человек имели ожирение, и 31 человек с нормальной массой тела составлял группу контроля. Всем участникам проводился биохимический анализ крови (общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, триглицериды, мочевая кислота, глюкоза, гликированный гемоглобин, С-реактивный белок), а также оценка состояния микробиоты толстой кишки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением набора реактивов «Колонофлор-16 (премиум)». Для статистических расчетов был использован пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010, IBM SPSS Statistics 26.0. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анализируя результат «Колонофлор-16 премиум», выявлено расхождение полученных данных группы контроля с референсными значениями анализа. В группе пациентов с ожирением наблюдалась отчетливая тенденция к снижению содержания *Lactobacillus spp* и *Bifidobacterium spp*. Кроме того, в сравнении с группой контроля (10,3%) в группе ожирения достоверно превалирует *Fusobacterium nucleatum* (37,6%) ($p=0,005$) при достоверном снижении бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* ($p=0,030$) и повышении бактерий *Prevotella spp* ($p=0,029$). У молодых пациентов с ожирением выявлены многочисленные ассоциации представителей микробиоты толстой кишки с важнейшими анамнестическими, антропометрическими и биохимическими параметрами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наблюдается перераспределение филоципов микробиоты, характеризующееся уменьшением апатогенных микроорганизмов и появлением и увеличением условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, что в целом свидетельствует о формировании провоспалительного потенциала доминантов и ассоциантов у молодых пациентов с ожирением. Наличие статистически значимых корреляционных зависимостей убедительно свидетельствует о существовании тесных и многообразных взаимосвязей количественных и качественных параметров микробиоты с метаболическими параметрами пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота кишечника; ожирение; колонофлор-16 (премиум); *Faecalibacterium prausnitzii*; *Fusobacterium nucleatum*; *Prevotella spp*.

FEATURES OF THE RELATIONSHIP OF INTESTINAL MICROBIOTA INDICATORS WITH CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN OBESE YOUNG PEOPLE

© Tatiana S. Dushina*, Lyudmila A. Suplotova, Sergey M. Klyashev, Marina V. Nikolenko, Elena F. Dorodneva

Tyumen State Medical University, Tyumen Russia

BACKGROUND: The prevalence of obesity is rising dramatically worldwide. Recently, there is increasing evidence linking obesity with the functional state of the intestinal microbiota. The understanding of this relationship may provide new approaches to the treatment of obesity by manipulating the qualitative and quantitative parameters of intestinal bacterial-fungal associations.

AIM: To study the features of the qualitative and quantitative composition of the colon microbiota and to evaluate associations with anamnestic, anthropometric and biochemical parameters in young obese patients.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, cross-sectional, single-stage, controlled study was conducted with the participation of 118 young people, of whom 87 were obese, and 31 people with normal body weight formed the control group. All participants underwent a biochemical blood test (total cholesterol, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins, triglycerides, uric acid, glucose, glycated hemoglobin, C-reactive protein), as well as an assessment of the state of the colon microbiota using polymerase chain reaction in real time using a set of Colonoflor-16 (premium)



reagents. The Microsoft Excel 2010 and IBM SPSS Statistics 26.0 application software package was used for statistical calculations. The results were evaluated as statistically significant at a level of $p < 0.05$.

RESULTS: Analyzing the result of Colonoflor-16 premium, the discrepancy between the obtained data of the control group and the reference values of the analysis was revealed. There was a clear tendency to decrease the content of *Lactobacillus spp* and *Bifidobacterium spp* in the obesity group. In addition, in comparison with the control group (10.3%), in the obesity group *Fusobacterium nucleatum* significantly prevailed (37.6%) ($p=0.005$), with a significant decrease in the bacteria *Faecalibacterium prausnitzii* ($p=0.030$), and an increase in the bacteria *Prevotella spp* ($p=0.029$). A lot of associations of representatives of the colon microbiota with the most important anamnestic, anthropometric and biochemical parameters were revealed in young obese patients.

CONCLUSION: There is a redistribution of microbiota phylotypes characterized by a decrease in apathogenic microorganisms and the appearance and increase of opportunistic and pathogenic microorganisms, which generally indicates the formation of the pro-inflammatory potential of dominants and associates in young obese patients. The presence of statistically significant correlations strongly indicates of existence of close and diverse relationships between the quantitative and qualitative parameters of the microbiota and the metabolic parameters of patients.

KEYWORDS: *intestinal microbiota; obesity; Colonoflor-16 (premium); Faecalibacterium prausnitzii; Fusobacterium nucleatum; Prevotella spp.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние десятилетия заболеваемость ожирением продолжает расти с угрожающей скоростью. Почти два миллиарда взрослых во всем мире имеют избыточный вес, более половины из них страдают ожирением [1].

Нарастание глобальной эпидемии ожирения связано с увеличением заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и некоторыми видами рака, что во многом обусловлено ростом инсулинорезистентности при данной патологии [2]. Следовательно, ожирение является одной из основных причин заболеваемости, смертности и расходов на здравоохранение, что заставляет искать новые подходы к изучению его патогенетических механизмов с целью разработки новых таргетных подходов к профилактике и лечению.

За последние несколько десятилетий резко возросло количество исследований, изучающих роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний. Микробиоту кишечника можно охарактеризовать как удивительный «новый орган», который состоит примерно из 100 триллионов организмов, включая бактерии, вирусы, грибы и бактериофаги [3]. Составляя примерно 1 кг от общей массы тела, микробиота кишечника регулирует важные метаболические процессы в организме, к которым можно отнести усвоение питательных веществ и регуляцию использования энергии. Помимо этого, ассоциативные микроорганизмы поддерживают целостность кишечного барьера (слизистой оболочки кишечника) за счет синтеза муцина и регенерации эпителия, стимулируют секреторный иммунный ответ, регулируют биodeградацию полисахаридов, участвуют в синтезе витаминов и незаменимых аминокислот, опосредуют выработку короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [4].

Первые доказательства связи между качественным и количественным составом микробиоты кишечника и ожирением были получены в исследованиях на стерильных мышах. Взрослым стерильным мышам GF (англ. Germ-free) трансплантировали кишечную микробиоту, полученную из слепой кишки мышей с ожирением, выращенных традиционным способом. В течение 14 дней у GF-мышей общее содержание жира в организме увеличилось на 60%, и развилась инсулинорезистентность

несмотря на то, что они потребляли меньшее количество пищи [5]. При предоставлении, как GF-особям, так и обычным мышам, доступа к неограниченному питанию было замечено, что GF-мыши демонстрировали значительно меньшее (42%) накопление общего жира в организме, чем обычные мыши, несмотря на то, что ежедневно потребляли на 29% больше еды [5]. Безмикробные мыши (GF) демонстрировали свойства, указывающие на возможность устойчивости к развитию ожирения, вызванного употреблением высококалорийной диеты, что убедительно указывало на возможную причинную роль кишечной микробиоты.

Ридаура и др. [6] были первой группой исследователей, которые выполнили трансплантацию фекальной микробиоты человека на когорте GF-грызунов. Кишечную микробиоту получали от взрослых женщин-близнецов, дискордантных по ожирению. Первоначально все GF-грызуны имели нормальный вес, получали нежирный корм и содержались совместно. Грызуны, которым была трансплантирована микробиота от тучных пациентов, продемонстрировали рост общей массы тела и жировой массы, в то время как те, кому трансплантировали микробиоту от здоровых людей, остались худыми. Секвенирование стула грызунов показало успешную интеграцию донорской микробиоты человека [6].

Что касается специфического микробного состава у пациентов с ожирением и без, то результаты исследований демонстрируют противоречивые данные. Некоторые исследования, сравнивающие людей с ожирением и худощавых, показали более высокую численность бактерий из отдела *Firmicutes* (*Blautia spp.*, *Hydrogenotrophica spp.*, *Coprococcus catus*, *Eubacterium ventriosum*, *Ruminococcus bromii* и *Ruminococcus obeum*) у людей с ожирением, тогда как у людей с нормальным весом было больше бактерий из *Bacteroidetes spp.* (*Bacteroides faecichinchillae* и *Bacteroides thetaiotaomicron*), что приводило к более высокому соотношению *Firmicutes/Bacteroidetes* [7]. В то же время в других исследованиях сообщается об уменьшении соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* у людей с ожирением [8].

Ряд исследований продемонстрировали, что ожирение ассоциировано со снижением микробного богатства и разнообразия микробиоты кишечника [9, 10]. Измененная микробиота кишечника, предположительно, участвует в патогенезе ожирения посредством множества

механизмов, включая нарушение энергетического гомеостаза, синтеза и хранения липидов, центральной регуляции аппетита и пищевого поведения, а также хронического низкоуровневого воспаления [11, 12].

Таким образом, есть представление о существовании уменьшения разнообразия кишечной микробиоты у лиц с ожирением, однако до сих пор нет полных объективных данных о точной микробной популяции микробиоты кишечника при данной патологии. Понимание взаимосвязи между микробиотой кишечника и потенциальными механизмами развития ожирения может обеспечить новые подходы к лечению.

ЦЕЛЬ

Изучить особенности качественного и количественного состава микробиоты толстого кишечника и оценить ассоциации с анамнестическими, антропометрическими и биохимическими показателями у молодых пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Университетская многопрофильная клиника ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия.

Время проведения. Апрель–сентябрь 2023 г.

Исследуемые популяции

Изучалось две популяции: лица с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) — 37,2 [34,1; 42,05] кг/м²) и лица с нормальной массой тела (ИМТ — 21,9 [20,2; 23,5] кг/м²).

Критерии включения для больных с ожирением: возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, стабильная масса тела (изменение менее 10% массы тела за 3 месяца до исследования), отсутствие соматической патологии.

Критерии включения для лиц группы контроля: возраст от 18 до 44 лет, подписание информированного согласия, нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²), отсутствие соматической патологии.

Критерии не включения: возраст младше 18 лет и старше 44 лет, хроническая соматическая патология, острые воспалительные заболевания в течение последнего месяца, применение про-, пре-, син-, мета-, антибиотиков, слабительных препаратов, а также препаратов, влияющих на моторику, за последние 3 месяца, вакцинация за последние 6 месяцев, травмы/оперативные вмешательства за последние 6 месяцев, злоупотребление алкоголем (потребление в неделю более 70 г этанола у женщин или 140 г этанола у мужчин), вегетарианство, беременность/лактация.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое поперечное одномоментное контролируемое исследование.

Методы

Все участники исследования заполняли анкету, специально разработанную под цели и задачи данного

проекта. Всем участникам исследования проводилось антропометрическое обследование с измерением веса, роста, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), артериального давления (АД). Проводилась оценка ИМТ, который определялся как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м²).

Биохимическое обследование включало в себя определение общего холестерина (ОХ) холестеролоксидаза-пероксидазным методом (Mindray, Китай), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (ммоль/л) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) (ммоль/л) прямым определением (Mindray, Китай), триглицеридов (ТГ) (ммоль/л) реакцией с глицерокиназой-пероксидазой (Mindray, Китай), мочевой кислоты (мкмоль/л) уриказно-пероксидазным методом (Mindray, Китай), уровня глюкозы (ммоль/л) ферментативным глюкозооксидазным методом (Mindray, Китай). Исследование биохимических показателей проводилось на биохимическом анализаторе BS-380 Mindray (Китай). Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}, %) определяли измерением изменения флуоресценции запатентованного реагента, когда он вступал в реакцию с HbA_{1c} в крови пациента, с использованием реагента EKF-diagnostic GmbH (Германия) на анализаторе Quo-Lab Analyser System (Германия). Уровень С-реактивного белка (СРБ) исследовали с помощью набора реагентов для высокочувствительного иммуноферментного определения концентрации СРБ в сыворотке крови, СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный. Диапазон измерений: 0–10 МЕ/л. Анализатор — абсорбционный микропланшетный ридер для 96-луночных планшетов Sunrise Bio-Rad TECAN (Австрия). Всем исследуемым проводился расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (HOMeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) по следующей формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Глюкоза [ммоль/л]} \times \text{Инсулин [мкЕд/мл]} \div 22,5.$$

Оценка состояния микробиоты толстой кишки проведена методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с применением набора реагентов «Колонофлор-16 (премиум)» (ООО «АльфаЛаб», Россия) с флуоресцентной детекцией результатов амплификации BioRad CFX96 (США). Набор «Колонофлор-16 (премиум)» объединяет наборы реагентов «Колонофлор-16 (биоценоз)» и «Колонофлор-16 (метаболизм)», и позволяет количественно (lg КОЕ/г) определить общую бактериальную массу, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacteroides thetaiotaomicron (B. thetaiotaomicron)*, *Faecalibacterium prausnitzii (F. prau)*, *Escherichia coli (E. coli)*, *Akkermansia muciniphila (A. muciniphila)*, *Enterococcus spp.*, *E. coli enteropathogenic*, *Klebsiella pneumonia (K. pneumonia)*, *Klebsiella oxytoca (K. oxytoca)*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus (S. aureus)*, *Clostridium difficile (C. difficile)*, *Clostridium perfringens (C. perfringens)*, *Proteus vulgaris/mirabilis (P. vulgaris/mirabilis)*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum)*, *Parvimonas micra (P. micra)*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Blautia spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Eubacterium rectale (E. rectale)*, *Streptococcus spp.*, *Roseburia inulinivorans (R. inulinivorans)*, *Prevotella spp.*, *Methanobrevibacter smithii (M. smithii)*, *Methanosphaera stadmanae (M. stadmanae)*, *Ruminococcus spp.*, соотношение *Bacteroides spp./F. prau*.

Исследования выполнены на базе клинично-биохимической лаборатории Университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (зав. лабораторией — к.м.н. Южакова Н.Ю.).

Статистический анализ

Для статистических расчетов был использован пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010, IBM SPSS Statistics 26.0. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и частот (процентов). Количественные переменные описывались с помощью медианы и межквартильного интервала. Анализ взаимосвязей между двумя количественными переменными проводился с использованием корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на заседании от 13.03.23 г. № 113 (выписка из протокола заседания). Участниками было подписано информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 118 молодых людей. Среди них — 87 пациентов с ожирением, и 31 человек входил в группу контроля. Группы статистически значимо не отличались по полу и возрасту (табл. 1).

Основную группу исследования составляли молодые пациенты с ожирением. Средняя продолжительность заболевания составляла 14 [9; 18] лет (табл. 2). 28 пациентов (32,9%) имели избыточную массу тела или ожирение с детского возраста, а 64 пациента (76,2%) признали наличие семейного анамнеза ожирения. Пиковый ИМТ в группе составлял 37,9 [35,9; 43,1] кг/м². Как в группе контроля, так и в группе ожирения, 87,1% участников родились естественным путем, а в 12,9% случаев путем кесарева сечения. Масса тела при рождении в группе пациентов с ожирением составляла 3500 [3145; 3800] г, в группе контроля 3400 [3170; 3535] г. На грудном вскармливании находились

83,3% пациентов с ожирением, средняя продолжительность которого составляла 9 [6; 14] месяцев. Необходимо сказать об особенностях пищевого поведения. 44,1% больных с ожирением отметили, что употребляют сладости ежедневно. 42,9% употребляют жирные (фастфуд) продукты до 3 раз в месяц. При этом только половина пациентов 54,7% принимают пищу 3–4 раза в день, а у 67,9% самый объемный прием пищи приходится на вечернее время. 90,6% человек хотя бы однократно в течение жизни предпринимали попытки снизить массу тела, из них 29,4% пациентов предпринимали более 10 попыток.

Методом ПЦР-РВ у всех пациентов с ожирением, в 100%, в составе кишечной микробиоты определялись симбиотические микроорганизмы — *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, а также *E. coli* и *F. prau* (табл. 3).

Один из основных продуцентов бутирата *Eubacterium rectale* встречается в 94,1% случаев пациентов группы ожирения, как и *Acinetobacter spp.* У 87,1% пациентов с ожирением выявлялись *Bacteroides thetaomicron*, один из метаболически наиболее активных видов бактероидов, и *Prevotella spp.*, также принадлежащие к филуму *Bacteroidetes*. *Roseburia inulinivorans* и *Ruminococcus spp.*, принадлежащие к филуму *Firmicutes*, были обнаружены у 97,6 и 78,8% пациентов с ожирением соответственно, а *Akkermansia muciniphila* (филум *Verrucomicrobia*) — у 5,9% пациентов с ожирением, при этом отсутствовала в группе контроля.

В составе микробиоты кишечника у пациентов определялись оппортунистические и патогенные виды микроорганизмов, среди которых чаще выявлялись гамма-протеобактерии: атипичные формы *E.coli* (*Escherichia coli enteropathogenic* 9,4%), *Enterobacter spp.* (56,5%), *Candida spp.* (7,1%). Кроме того, были выявлены другие условно-патогенные и патогенные бактерии: *Proteus vulgaris/mirabilis* (8,2%), *Citobacter spp.* (5,9%), *Klebsiella oxytoca* (2,4%), *Staphylococcus aureus* (32,9%). При определении видового состава микробиоты методом ПЦР-РВ также выявлены *Clostridium perfringens* (18,8%), *Clostridium difficile* (2,4%), *Parvimonas micra* (23,5%). В сравнении с группой контроля (10,3%), в группе ожирения достоверно превалирует *Fusobacterium nucleatum* (37,6%) ($p=0,005$). Также наблюдалось увеличение *Prevotella spp.*, *Blautia spp.*, *Enterococcus spp.* и *Akkermansia Muciniphila*, что можно объяснить повышением в рационе углеводов,

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики пациентов с ожирением и контрольной группы

Параметр, Ме [Q1; Q3]	Контроль n=31	Ожирение n=87	p
Возраст, годы	29 [26,0; 34,0]	28 [23,0; 37,0]	0,542
Пол:			
мужчины, n (%)	15 (48,4%)	40 (46,0%)	1,000
женщины, n (%)	16 (51,6%)	47 (54,0%)	1,000
Вес (кг)	65,0 [58,5; 74,5]	109 [99,0; 125,5]	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	21,9 [20,2; 23,5]	37,2 [34,1; 42,05]	<0,001
Окружность талии (ОТ), см	76,0 [69,5; 83,0]	111,0 [104,0; 121,5]	<0,001
Окружность бедер (ОБ), см	98,0 [94,5; 100,5]	124,0 [117,0; 131,0]	<0,001
ОТ/ОБ	0,78 [0,73; 0,84]	0,92 [0,83; 0,97]	<0,001

Таблица 2. Общая характеристика клиничко-анамнестических данных пациентов с ожирением и контрольной группы

	Контроль n=31	Ожирение n=87	p
Длительность избыточной массы тела или ожирения, годы Me [Q1; Q3]	-	14 [9; 18]	
Наличие избыточной массы тела или ожирения в детском возрасте, n (%)	-	28 (32,9%)	
Пиковый ИМТ (кг/м ²) Me [Q1; Q3]	-	37,9 [35,9; 43,1]	
Наличие семейного анамнеза ожирения, n (%)	-	64 (76,2%)	
Способ родоразрешения:			
Рожденные путем кесарева сечения	4 (12,9%)	11 (12,9%)	1,000
Рожденные естественным путем	27 (87,1%)	74 (87,1%)	1,000
Масса тела при рождении	3400 [3170; 3535]	3500 [3145; 3800]	0,479
Грудное вскармливание	26 (83,9%)	70 (83,3%)	1,000
Продолжительность грудного вскармливания, мес Me [Q1; Q3]	6 [12; 18]	9 [6; 14]	0,352
Частота употребление сладостей (n, %)			
Не употребляют	0	1 (1,2%)	
Употребляют редко (1–2 раза в год)	1 (3,2%)	1 (1,2%)	1,000
Употребляют 1–2 раза в месяц	0	6 (7,1%)	
Употребляют 1–2 раза в неделю	5 (16,1%)	28 (33,3%)	1,000
Употребляют 2–5 раз в неделю	7 (22,6%)	11 (13,1%)	1,000
Употребляют ежедневно	18 (58,1%)	37 (44,1%)	1,000
Частое употребление жирных продуктов (n, %)			
Не употребляют	8 (25,8%)	8 (9,5%)	
Употребляют редко (1–2 раза в год)	4 (12,9%)	10 (11,9%)	
Употребляют 1 раз в 2–3 месяца	4 (12,9%)	9 (10,7%)	
Употребляют 1–3 раза в месяц	6 (19,4%)	36 (42,9%)	
Употребляют 1–2 раза в неделю	9 (29,0%)	18 (21,4%)	
Употребляют 2–5 раз в неделю	0	3 (3,6%)	
Основной прием пищи приходится на вечернее время, (n, %)	11 (35,5%)	57 (67,9%)	0,002
Частота приемов пищи (n, %)			
1–2 раза в день	4 (12,9%)	12 (14,3%)	
2–3 раза в день	2 (6,5%)	19 (22,6%)	
3–4 раз в день	23 (74,2%)	46 (54,7%)	
4–5 раз в день	2 (6,4%)	5 (6%)	
Более 5 раз в день	0	2 (2,4%)	
Количество человек, предпринимавших попытки к снижению массы тела (n, %)	-	77 (90,6%)	
Не предпринимали попыток		8 (9,4%)	
Предпринимали до 5 попыток		36 (42,4%)	
Предпринимали от 5 до 10 попыток		16 (18,8%)	
Предпринимали более 10 попыток		25 (29,4%)	
Курение в настоящий момент и в прошлом (n, %)	10 (32,3%)	49 (57%)	0,019

усилением их ферментирования, как следствие снижения pH среды и количества молочной кислоты. Следует отметить, что ни в группе контроля, ни в группе ожирения не были выявлены *K. pneumonia* (0%) и *Salmonella spp.* (0%), *Shigella spp.* имела минимальный процент 1,2%.

Во время анализа микробиоты выявлено, что общая бактериальная масса находится в пределах референсных значений. При анализе количественного распределения микроорганизмов отмечалась отчетливая тенденция к снижению содержания *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* в группе ожирения (табл. 4).

У пациентов с ожирением также наблюдалось достоверное снижение бактерий рода *Faecalibacterium*, в частности *F. prau* (p=0,030). Известно, что данная группа микроорганизмов относится к апатогенным, проявляющим защитные, регуляторные и пробиотические свойства, и обладает противовоспалительным потенциалом. Также данная группа бактерий участвует в синтезе КЦЖК и является главным продуцентом бутирата. Количество *E. rectale*, еще одного из микроорганизмов-лидеров по производству бутирата, находилось в пределах референсных значений.

В группе пациентов с ожирением было обнаружено значимо более высокое количество бактерий рода *Prevotella spp.* ($p=0,029$), относящихся к сапрофитным и условно патогенным, флотипам микроорганизмов, проявляющим протеолитические, гемолитические свойства, способность к продукции токсических факторов и обладающих провоспалительным эффектом. В отличие от группы контроля, в группе ожирения определялась *A. muciniphila*, относящаяся к филуму *Verrucomicrobia*, в наибольшей степени ассоциированному с метаболическими заболеваниями. Флотип *A. muciniphila*, не выявляющийся в группе контроля, относится к условно-патогенным бактериям, проявляющим протеолитические и гемолитические свойства, а также способность к продукции токсических факторов. Подтверждением патологических изменений микробиоты у лиц с ожирением также являлась отчетливо выраженная тенденция к увеличению количества *F. nucleatum*, относящегося к филуму

Fusobacteria и обладающего провоспалительным потенциалом.

Кроме того, в группе ожирения отмечалась отчетливая тенденция к повышению патогенных микроорганизмов: *Shigella spp.* (2×10^{16} [2×10^{16} ; 2×10^{16}]), *C. perfringens* (3×10^6 [6×10^5 ; $8,5 \times 10^6$]) и условно-патогенных микроорганизмов: *Citobacter spp.* (3×10^6 [8×10^5 ; 1×10^7]), *E. coli enteropathogenic* ($1,35 \times 10^6$ [$1,8 \times 10^4$; $5,5 \times 10^6$]), *S. aureus* ($4,5 \times 10^6$ [$1,5 \times 10^6$; 6×10^7]).

Таким образом, опираясь на полученные данные, можно утверждать, что у молодых пациентов с ожирением по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых лиц наблюдалось перераспределение флотипов микробиоты, характеризующееся уменьшением апатогенных микроорганизмов, появление и увеличение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, что в целом свидетельствует о формировании провоспалительного потенциала микробиоты при данной патологии.

Таблица 3. Сравнение частот обнаружения флотипов микроорганизмов в кале здоровых лиц и пациентов с ожирением

Флотипы, частоты обнаружения (абс., %)	Контроль n=29	Ожирение n=85	p
<i>Lactobacillus spp.</i>	29 (100%)	85 (100%)	-
<i>Bifidobacterium spp.</i>	29 (100%)	85 (100%)	-
<i>Escherichia coli</i>	29 (100%)	85 (100%)	-
<i>Bacteroides spp.</i>	29 (100%)	85 (100%)	-
<i>Faecalibacterium Prausnitzii</i>	29 (100%)	85 (100%)	-
<i>Eubacterium rectale</i>	29 (100%)	80 (94,1%)	0,327
<i>Acinetobacter</i>	28 (96,6%)	80 (94,1%)	0,612
<i>Roseburia inulinivorans</i>	27 (93,1%)	83 (97,6%)	0,267
<i>Prevotella spp.</i>	25 (86,2%)	74 (87,1%)	0,907
<i>Bacteroides thetaomicon</i>	23 (79,3%)	74 (87,1%)	0,367
<i>Ruminococcus spp.</i>	20 (69,0%)	67 (78,8%)	0,281
<i>Streptococcus spp.</i>	18 (62,1%)	57 (67,1%)	0,625
<i>Blautia spp.</i>	17 (58,6%)	45 (52,9%)	0,596
<i>Enterobacter spp.</i>	13 (44,8%)	48 (56,5%)	0,278
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (34,5%)	28 (32,9%)	0,879
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	7 (24,1%)	20 (23,5%)	0,947
<i>Methanosphaera stadmanae</i>	5 (17,2%)	8 (9,4%)	0,311
<i>Parvimonas micra</i>	4 (13,8%)	20 (23,5%)	0,264
<i>Clostridium perfringens</i>	4 (13,8%)	16 (18,8%)	0,539
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	4 (13,8%)	7 (8,2%)	0,467
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	3 (10,3%)	32 (37,6%)	0,005
<i>Citobacter spp.</i>	3 (10,3%)	5 (5,9%)	0,417
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	2 (6,9%)	8 (9,4%)	0,679
<i>Candida spp.</i>	1 (3,4%)	6 (7,1%)	0,676
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (3,4%)	4 (4,7%)	0,775
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (3,4%)	2 (2,4%)	0,750
<i>Clostridium difficile</i>	1 (3,4%)	2 (2,4%)	0,750
<i>Shigella spp.</i>	1 (3,4%)	1 (1,2%)	0,446
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0	5 (5,9%)	0,182

Таблица 4. Сравнение количественных показателей флотипов микроорганизмов в кале здоровых лиц и пациентов с ожирением

Флотипы, количественные показатели Me [Q1; Q3]	Норма «Колонофлор»*	Контроль n=29	Ожирение n=85	p
Общая бактериальная масса	10 ¹¹ –10 ¹³	1x10 ¹³ [4x10 ¹² ; 3x10 ¹³]	1x10 ¹³ [3x10 ¹² ; 4x10 ¹³]	0,982
<i>Lactobacillus</i> spp.	10 ⁷ –10 ⁸	1x10 ⁷ [5x10 ⁶ ; 3x10 ⁷]	6x10 ⁶ [8x10 ⁵ ; 3x10 ⁷]	0,326
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10 ⁹ –10 ¹⁰	3x10 ¹⁰ [1x10 ⁹ ; 1x10 ¹¹]	1x10 ¹⁰ [8x10 ⁸ ; 7x10 ¹⁰]	0,217
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶ –10 ⁸	2x10 ⁸ [4x10 ⁷ ; 7x10 ⁸]	4x10 ⁸ [6x10 ⁷ ; 2x10 ⁹]	0,156
<i>Bacteroides</i> spp.	10 ⁹ –10 ¹²	1x10 ¹³ [4x10 ¹² ; 2x10 ¹³]	1x10 ¹³ [3x10 ¹² ; 3x10 ¹³]	0,850
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10 ⁸ –10 ¹¹	8x10 ¹¹ [1x10 ¹¹ ; 2x10 ¹²]	2x10 ¹¹ [3x10 ¹⁰ ; 6x10 ¹¹]	0,030
Отношение <i>Bacteroides</i> spp. и <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,01–100	33,33 [15; 62,5]	35 [12,5; 100]	0,498
<i>Eubacterium rectale</i>	10 ⁸ –10 ¹¹	8x10 ⁹ [4x10 ⁸ ; 4x10 ¹⁰]	8x10 ⁹ [5,5x10 ⁸ ; 8x10 ¹⁰]	0,808
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤10 ⁶	8,5x10 ⁶ [2x10 ⁶ ; 3x10 ⁷]	1x10 ⁷ [3x10 ⁶ ; 5,5x10 ⁷]	0,317
<i>Roseburia inulinivorans</i>	10 ⁸ –10 ¹⁰	7x10 ⁹ [1x10 ⁸ ; 2x10 ¹⁰]	4x10 ⁹ [2x10 ⁸ ; 2x10 ¹⁰]	0,710
<i>Prevotella</i> spp.	≤10 ¹¹	3x10 ⁷ [4x10 ⁶ ; 4x10 ¹⁰]	1x10 ¹⁰ [6x10 ⁷ ; 4x10 ¹¹]	0,029
<i>Bacteroides thetaomicon</i>	Любое	2x10 ¹⁰ [4x10 ⁸ ; 4x10 ¹⁰]	4x10 ⁹ [7x10 ⁸ ; 2x10 ¹⁰]	0,553
<i>Ruminococcus</i> spp.	≤10 ¹¹	2x10 ⁸ [3,5x10 ⁶ ; 1x10 ⁹]	2x10 ⁸ [1x10 ⁷ ; 3x10 ⁹]	0,446
<i>Streptococcus</i> spp.	≤10 ⁸	6,5x10 ⁶ [4x10 ⁵ ; 4x10 ⁷]	2x10 ⁷ [3x10 ⁶ ; 2x10 ⁸]	0,086
<i>Blautia</i> spp.	10 ⁸ –10 ¹¹	2x10 ⁷ [2x10 ⁶ ; 2x10 ⁸]	1x10 ⁸ [6x10 ⁷ ; 3x10 ⁹]	0,127
<i>Enterobacter</i> spp.	≤10 ⁴	4x10 ⁷ [4x10 ⁵ ; 2x10 ⁸]	1x10 ⁷ [1x10 ⁶ ; 1,5x10 ⁸]	0,937
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤10 ⁴	2,5x10 ⁶ [1x10 ⁶ ; 1x10 ⁷]	4,5x10 ⁶ [1,5x10 ⁶ ; 6x10 ⁷]	0,482
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	≤10 ¹⁰	6x10 ⁶ [1x10 ⁶ ; 1x10 ⁷]	6x10 ⁷ [6,5x10 ⁶ ; 5x10 ⁸]	0,063
<i>Methanosphaera stadmanae</i>	≤10 ⁶	6x10 ⁷ [2x10 ⁷ ; 4x10 ⁸]	8x10 ⁷ [3,3x10 ⁷ ; 9x10 ⁷]	0,833
<i>Parvimonas micra</i>	0	2,5x10 ⁸ [7,5x10 ⁵ ; 4,5x10 ¹⁶]	3x10 ⁶ [1x10 ⁶ ; 5x10 ⁸]	0,911
<i>Clostridium perfringens</i>	0	1,4x10 ⁶ [5,5x10 ⁵ ; 1,6x10 ⁷]	3x10 ⁶ [6x10 ⁵ ; 8,5x10 ⁶]	0,617
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	≤10 ⁴	1,6x10 ⁶ [2x10 ⁵ ; 4,5x10 ⁶]	8x10 ⁵ [3x10 ⁵ ; 4x10 ⁶]	0,788
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0	2x10 ⁵ [2x10 ⁵ ; 7x10 ⁶]	8x10 ⁵ [4,5x10 ⁵ ; 3,5x10 ⁶]	0,379
<i>Citobacter</i> spp.	≤10 ⁴	4x10 ⁵ [2x10 ⁵ ; 2x10 ⁷]	3x10 ⁶ [8x10 ⁵ ; 1x10 ⁷]	0,393
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	≤10 ⁴	1,2x10 ⁴ [4x10 ³ ; 2x10 ⁴]	1,35x10 ⁶ [1,8 x10 ⁴ ; 5,5x10 ⁶]	0,636
<i>Candida</i> spp.	≤10 ⁴	1x10 ⁶ [1x10 ⁶ ; 1x10 ⁶]	2,5x10 ⁶ [1x10 ⁶ ; 2x10 ¹³]	
<i>Enterococcus</i> spp.	≤10 ⁸	2x10 ⁵ [2x10 ⁵ ; 2x10 ⁵]	1,5x10 ¹¹ [4,51x10 ⁷ ; 6,5x10 ¹¹]	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	≤10 ⁴	0	0	
<i>Clostridium difficile</i>	0	3x10 ¹⁶ [3x10 ¹⁶ ; 3x10 ¹⁶]	1x10 ¹⁶ [4x10 ⁷ ; 2x10 ¹⁶]	
<i>Shigella</i> spp.	0	7x10 ⁵ [7x10 ⁵ ; 7x10 ⁵]	2x10 ¹⁶ [2x10 ¹⁶ ; 2x10 ¹⁶]	
<i>Akkermansia muciniphila</i>	≤10 ¹¹	0	1x10 ¹⁰ [3x10 ⁶ ; 4x10 ¹⁰]	

Примечание: p — достоверность различий анализируемых показателей у контрольной группы и лиц с ожирением,

* <https://www.invitro.ru/analizes/for-doctors/535/65020/>

Подтверждением данной гипотезы являются выявленные в ходе нашей работы многочисленные ассоциации представителей микробиоты толстой кишки с важнейшими антропометрическими, биохимическими параметрами у молодых пациентов с ожирением.

Так, обнаружены значимые отрицательные корреляционные зависимости общей бактериальной массы ($r=-0,415$, $p=0,000$), *Lactobacillus* spp. ($r=-0,306$, $p=0,004$), *Bifidobacterium* ($r=-0,385$, $p=0,000$), *E. coli* ($r=-0,427$, $p=0,000$), *Bacteroides* ($r=-0,418$, $p=0,000$), *F. prau* ($r=-0,309$,

$p=0,004$), *B. thetaomicon* ($r=-0,333$, $p=0,004$), *Acinetobacter* ($r=-0,413$, $p=0,000$), *E. rectale* ($r=-0,413$, $p=0,000$), *R. inuliniv* ($r=-0,240$, $p=0,029$) и *Ruminococcus* ($r=-0,343$, $p=0,005$) с возрастом. Эти данные можно считать косвенным подтверждением гипотезы уменьшения разнообразия и активных свойств микробиоты с увеличением возраста. При этом условно-патогенный флотип *A. muciniphila* обнаруживает статистически значимую положительную корреляционную зависимость с возрастом ($r=0,564$, $p=0,322$).

С ИМТ и ОБ положительно коррелировали *Bifidobacterium spp.* (ИМТ $r=0,275$, $p=0,011$, ОБ $r=0,400$, $p=0,000$) и *Acinetobacter spp.* (ИМТ $r=0,246$, $p=0,023$, ОБ $r=0,331$, $p=0,002$). С ОБ положительно коррелировала общая бактериальная масса ($r=0,239$, $p=0,027$), *Lactobacillus spp.* ($r=0,314$, $p=0,003$) и *C. perfringens* ($r=0,740$, $p=0,001$). Со сроком рождения коррелировали *Ruminococcus spp.* ($r=0,355$, $p=0,004$), с продолжительностью грудного вскармливания — *F. nucleatum* ($r=-0,493$, $p=0,009$).

При анализе взаимосвязей параметров микробиоты и биохимических показателей было выявлено множество корреляционных зависимостей с параметрами липидного и углеводного обмена. Общая бактериальная масса имела отрицательную корреляционную связь с ОХ ($r=-0,224$, $p=0,040$). *Bifidobacterium spp.* отрицательно коррелировали не только с уровнем ОХ ($r=-0,215$, $p=0,048$), но и с уровнем ТГ ($r=-0,276$, $p=0,011$), ЛПНП ($r=-0,235$, $p=0,030$), ЛПОНП ($r=-0,255$, $p=0,018$), индексом АТГ ($r=-0,247$, $p=0,023$) и уровнем мочевой кислоты ($r=-0,228$, $p=0,036$).

F. prau и *E. rectale* отрицательно коррелировали с ТГ ($r=-0,333$, $p=0,002$ EP; $r=-0,295$, $p=0,008$ ER) и ЛПОНП ($r=-0,337$, $p=0,002$ EP; $r=-0,291$, $p=0,009$ ER). С ОХ и ЛПНП прослеживалась отрицательная корреляционная связь *E. coli* (ОХ $r=-0,266$, $p=0,014$; ЛПНП $r=-0,311$, $p=0,004$) и *Bacteroides spp.* (ОХ $r=-0,247$, $p=0,023$; ЛПНП $r=-0,223$, $p=0,040$).

У *A. muciniphila* ($r=0,900$, $p=0,037$) и *E. coli enteropathogenic* ($r=0,755$, $p=0,031$) прослеживалась положительная корреляционная связь с уровнем ОХ. *Candida* отрицательно коррелировала с ТГ ($r=-0,886$, $p=0,019$), ЛПОНП ($r=-0,886$, $p=0,019$) и ЛПВП ($r=-0,928$, $p=0,008$). С ЛПВП прослеживалась положительная корреляционная связь у *S. aureus* ($r=0,412$, $p=0,029$). С уровнем ОХ ($r=-0,244$, $p=0,024$), ТГ ($r=-0,237$, $p=0,029$), ЛПОНП ($r=-0,235$, $p=0,030$) коррелировала *Acinetobacter spp.* С ЛПОНП также наблюдалась отрицательная корреляция *R. inulinivorans* ($r=-0,233$, $p=0,034$).

В отношении углеводного обмена была выявлена положительная корреляция с уровнем глюкозы у *S. aureus* ($r=0,376$, $p=0,049$), *P. micra* ($r=0,461$, $p=0,041$) и *Blautia spp.* ($r=0,356$, $p=0,016$). С уровнем инсулина и индексом НОМА-IR коррелировали *Candida* (инсулин $r=-0,886$, $p=0,019$; НОМА-IR $r=-0,886$, $p=0,019$) и *M. stadmanae* (инсулин $r=-0,781$, $p=0,022$; НОМА-IR $r=-0,732$, $p=0,039$). Наличие данных статистически значимых корреляционных зависимостей убедительно свидетельствует о существовании тесных и многообразных взаимосвязей количественных и качественных параметров микробиоты с метаболическими параметрами пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Так как существуют трудно культивируемые бактерии, которые не выявляются бактериологическим методом, но играют существенную роль при ожирении, наш выбор остановился на использовании фекальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени. В отличие от культурального, данный метод позволяет выделять ДНК даже тех бактерий, которые являются нежизнеспособными.

Результаты исследования состава микробиоты пациентов с ожирением в данном исследовании подтверждают наличие качественных и количественных изменений бактериально-грибковых ассоциаций кишечника. Изменения композиции филумов микробиоты толстой кишки могут являться триггером патологических метаболических нарушений, ассоциированных с системным воспалением при данной патологии [13]. Однако краеугольным камнем в интерпретации результатов параметров микробиоты при ожирении является вопрос «нормы». Сравнивая количественные показатели микробиоты толстой кишки обследуемых с формально-нормативными, приведенными в стандарте «Колонофлор премиум» и результатами пациентов группы контроля, мы видим отличия, характеризующиеся снижением и повышением некоторых филотипов (*F. prau*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Blautia spp.*, *Enterobacter spp.* и др.). Результаты исследований, в частности проекта Human Microbiome Project (HMP) [14], основанные на индикации 16S рНК бактерий, убедительно доказали, что понятие «норма» зависит от множества факторов: возраста, этнической принадлежности, приема препаратов, различных групп в анализе и других факторов [14], что позволяет нам, основываясь на результатах данного исследования, сформировать предложения по новым референсным значениям.

Различия в составе микробиоты кишечника между пациентами с ожирением и лицами с нормальной массой тела начинаются на уровне рода. В группе пациентов с ожирением наблюдается тенденция к увеличению бактерий рода *Blautia* и *Enterococcus*, при этом достоверно преобладает род грамотрицательных анаэробных неспороносных палочкообразных бактерий *Prevotella spp.* (*Bacteroides*) ($p=0,029$). Имеются сообщения о связи *Prevotella spp.* с риском развития метаболического синдрома [15]. Нужно отметить, что бактерии рода *Prevotella* обладают провоспалительными свойствами, реализующимися через способность стимулировать выработку провоспалительных цитокинов. В нашем исследовании выявлена ассоциация бактерий рода *Prevotella* с СРБ ($r=0,285$, $p=0,014$).

Провоспалительные свойства характерны не только для бактерий рода *Prevotella*, но и для *F. nucleatum* (*Fusobacteria*), статистически достоверно преобладающей в группе лиц с ожирением ($p=0,005$). Провоспалительное микроокружение, создаваемое *F. nucleatum* за счет токсинов FadA, Fap2 и ЛПС, благоприятствует развитию неопластических процессов в толстой кишке, а также развитию и прогрессированию системных заболеваний [16]. С другой стороны, *Fusobacterium* производит значительное количество масляной кислоты, которая является основным источником энергии для колоноцитов. В нашем исследовании была выявлена отрицательная ассоциация *F. nucleatum* с длительностью грудного вскармливания ($r=-0,337$, $p=0,002$).

Еще одним важным микроорганизмом, продуцирующим бутират и занимающим 5–15% состава микробиоты кишечника человека, является *F. prau*. Уровень данной комменсальной грамположительной анаэробной палочки достоверно ниже в группе ожирения ($p=0,030$). Это согласуется с результатами ряда исследований, которые работали с пациентами с ожирением и диабетом, пациентами с ожирением, метаболическим синдромом

и НАЖБП [17, 18]. Однако есть противоречивые данные, например, раннее исследование, проведенное на юге Индии, выявившие значительно более высокую численность *F. prau* у детей, страдающих ожирением, по сравнению с детьми, не страдающими ожирением [19].

В многочисленных исследованиях описаны противовоспалительные свойства *F. Prau*. Снижение *F. prau* связано с развитием хронического воспаления, что наблюдается при ожирении. В многочисленных исследованиях описаны противовоспалительные свойства *F. prau*, способность улучшать целостность кишечного барьера за счет стимуляции секреции муцина, уменьшать бактериальную транслокацию, которые, по-видимому, связаны с его способностью производить бутират. Снижение *F. prau* связано с развитием хронического воспаления, что наблюдается при ожирении

Таким образом, использование *F. prau* или продуктов его производных может представлять собой хорошую альтернативу для лечения кишечных расстройств, связанных с ожирением и сопутствующими заболеваниями. Кроме того, мы можем идентифицировать виды, которые менее распространены при ожирении и связанных с ним расстройствах, что может быть связано с положительным воздействием на ожирение.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования изучены особенности микробного состава толстой кишки у молодых пациентов с ожирением и группы здоровых лиц. Выявлено, что результаты группы контроля расходятся с нормативными параметрами, приведенными в стандарте «Колонофлор-16 премиум», что, возможно, позволит нам сформировать новые референсные значения параметров микробиоты толстой кишки в будущем.

Наблюдается перераспределение флотипов микробиоты, характеризующееся уменьшением апатогенных микроорганизмов и появлением и увеличением условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, что в целом свидетельствует о формировании провоспалительного потенциала доминантов и ассоциантов у молодых пациентов с ожирением.

Кроме того, в ходе исследования установлено множество ассоциаций микробных представителей с важными антропометрическими, анamnестическими, биохимическими и метаболическими параметрами.

Установленные закономерности имеют принципиальное значение для понимания механизмов формирования патогенетических нарушений, приводящих к ожирению. Безусловно, стоит продолжать исследовательскую работу в данном направлении, однако уже сейчас становится очевидным, что воздействие на микробиоту толстого кишечника и ее метаболиты, в частности добавление *F. Prau*, в будущем может стать многообещающим подходом к терапевтическим вмешательствам и лечению ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний.

С ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, Hardy DB. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiol Rev.* 2021;101(3):739-795. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2020>
- Charles-Messance H, Mitchelson KAJ, De Marco Castro E, et al. Regulating metabolic inflammation by nutritional modulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):706-720. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.013>
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7:14. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Gasmi A, Mujawdiya Gasmi A, Mujawdiya PK, et al. Relationship between Gut Microbiota, Gut Hyperpermeability and Obesity. *Curr. Med. Chem.* 2021;28:827-839. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867327666200721160313>
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(44):15718-15723. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013;341(6150):1241214. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1241214>
- Palmas V, Pisanu S, Madau V et al. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Sci Rep.* 2021;11(1):5532. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84928-w>
- Wu T, Wang H-C, Lu W-W, et al. Characteristics of gut microbiota of obese people and machine learning model. *Microbiol China.* 2020;47:4328-4337. doi: <https://doi.org/10.13344/j.microbiol.china.200098>
- Romaní-Pérez M, Bullich-Vilarrubias C, López-Almela I, et al. *The Microbiota and the Gut-Brain Axis in Controlling Food Intake and Energy Homeostasis.* *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5830. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115830>
- Ciobărcă D, Cătoi AF, Copăescu C, et al. Bariatric surgery in obesity: Effects on gut microbiota and micronutrient status. *Nutrients.* 2020;12(1):235. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010235>
- Arezoos Asadi, Negar Shadab Mehr, Mohamad Hosein Mohamadi, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24420. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.24420>
- Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: An overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):7618. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
- Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):10-19. doi: <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>
- Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe.* 2014;16(3):276-289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.08.014>
- Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016;535(7612):376-381. doi: <https://doi.org/10.1038/nature18646>

16. Fan Z, Tang P, Li C, et al. Fusobacterium nucleatum and its associated systemic diseases: epidemiologic studies and possible mechanisms. *J Oral Microbiol.* 2022;15(1):2145729 doi: <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2145729>
17. Gao R, Zhu C, Li H, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota along the sequence from healthy, young patients to those with overweight and obesity. *Obesity.* 2018;26(2):351–361. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22088>
18. Hippe B, Remely M, Aumueller E, et al. Faecalibacterium prausnitzii phylotypes in type two diabetic, obese, and lean control subjects. *Benef Microbes.* 2016;7(4):511–517. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2015.0075>
19. Balamurugan R, George G, Kabeerdoss J, et al. Quantitative differences in intestinal Faecalibacterium prausnitzii in obese Indian children. *Br J Nutr.* 2010;103(3):335–338. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114509992182>

Рукопись получена: 17.04.2024. Одобрена к публикации: 27.04.2024. Опубликовано online: 30.08. 2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Душина Татьяна Сергеевна [Tatiana S. Dushina]**; адрес: 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6329-593X>; e-mail: dr.dushina@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; SPIN-код: 1212-5397; e-mail: suplotoval@mail.ru

Кляшев Сергей Михайлович, д.м.н., профессор [Sergey M. Klyashev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7739-3859>; e-mail: tma.ks@yandex.ru

Николенко Марина Викторовна, д.б.н., профессор [Marina V. Nikolenko];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1099-0656>; e-mail: nikolenko-marina@mail.ru

Дороднева Елена Феликсовна, д.м.н., профессор [Elena F. Dorodneva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7203-5729>; e-mail: eldorodneva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Душина Т.С., Суплотова Л.А., Кляшев С.М., Николенко М.В., Дороднева Е.Ф. Особенности взаимосвязи параметров микробиоты кишечника с клиническими и биохимическими показателями у лиц с ожирением молодого возраста // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 84–93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13454>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dushina TS, Suplotova LA, Klyashev SM, Nikolenko MV, Dorodneva EF. Features of the relationship of intestinal microbiota indicators with clinical and biochemical parameters in obese young people. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(4):84–93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13454>

КРАТКИЙ ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ ЕВРОПЕЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА 2023 ГОДА ПО ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© А.Д. Эрлих^{1*}, А.В. Зиллов^{1,2}, Д.Ю. Щекочихин^{1,2}, С.Б. Шорников¹, Е.В. Бублик¹, О.И. Виноградская¹, А.И. Гришковец¹, А.Г. Фарманов^{1,2}, Е.Г. Рыжкова^{1,2}

¹Ильинская больница, Красногорск, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Широкая распространенность и опасность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) хорошо известна. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), от ССЗ в мире ежегодно умирает почти 18 миллионов человек, что составляет 31% от всех причин смерти [1].

Во многих случаях ССЗ протекают в тесной ассоциации с сахарным диабетом (СД), а повышенный уровень глюкозы крови является причиной около 20% смертей от ССЗ [2]. При этом среди причин смерти у пациентов с СД 2 типа (СД2) преобладают именно ССЗ. Так, по данным Федерального регистра СД 2022 г., в России непосредственной причиной смерти у пациентов с СД2 в 24,2% случаев была хроническая сердечная недостаточность, в 13,1% случаев — острая сердечная недостаточность, в 10,0% случаев — нарушение мозгового кровообращения, в 3,7% случаев — инфаркт миокарда [3]. Тесная патофизиологическая связь атеросклеротических ССЗ и СД закономерно привела к тому, что в клинической практике кардиологов все больше встречается пациентов с диабетом, а в практике эндокринологов — пациентов с ССЗ. Эта связь стала столь очевидной, что в недавней заметке, размещенной в Европейском кардиологическом журнале, Ю. Браунвальд рассуждал о появлении новой медицинской специальности — диабетокardiологии [4]. К сожалению, прогнозы экспертов показывают, что число пациентов с диабетом на планете достигнет 783 миллионов [5].

Важной причиной для необходимости объединения подходов в лечении ССЗ и СД стало появление в последнее время доказательств об эффективности определенных классов сахароснижающих препаратов в отношении сердечно-сосудистых исходов. Это касается в первую очередь некоторых ингибиторов рецепторов SGLT2, а также ряда агонистов ГПП-1, и нового неселективного антагониста минералокортикоидных рецепторов финеренона.

Именно поэтому, учитывая важность объединенных и скоординированных усилий по ведению пациентов с ССЗ и СД, рабочая группа экспертов Европейского кардиологического общества (ЕКО) в 2023 г. обновила, сформировала и опубликовала документ — Клинические руководства по лечению ССЗ у пациентов с СД [6]. Настоящий материал будет посвящен краткому обзору основных положений этого документа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания; Европейское кардиологическое общество.

SUMMARY OF THE 2023 EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY CLINICAL GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

© Alexey D. Erlikh^{1*}, Alexey V. Zilov^{1,2}, Dmitry Y. Shchekochikhin^{1,2}, Sergey B. Shornikov¹, Evgeniia V. Bublik¹, Olga I. Vinogradskaya¹, Andrey I. Grishkovets¹, Alexander G. Farmanov^{1,2}, Ekaterina G. Ryzhkova^{1,2}

¹Ilyinskaya hospital, Krasnogorsk, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The prevalence of cardiovascular diseases (CVDs) is well known. According to the World Health Organization (WHO), almost 18 million people die from CVDs worldwide every year, accounting for 31% of all causes of death [1]. CVDs often develop concomitantly with diabetes mellitus (DM), with approximately 20% of cardiovascular deaths attributed to elevated blood glucose levels [2]. Notably, CVDs are the leading cause of death among patients with type 2 diabetes (T2DM). Based on data from the Federal Register of Diabetes 2022 in Russia, chronic heart failure was the direct cause of death in 24.2% of T2DM cases, followed by acute heart failure (13.1%), cerebrovascular events (10.0%), and myocardial infarction (3.7%) [3].

The pathophysiological interplay between atherosclerotic cardiovascular disease and DM has led to a situation where cardiologists are increasingly involved in the treatment of patients with DM, while endocrinologists are encountering a growing number of patients with CVDs. This association has become so apparent that in a recent article published in the European Journal of Cardiology, Yu. Braunwald speculated about the emergence of a new subspecialty - diabetocardiology [4]. Unfortunately, experts predict that the global number of diabetic patients will reach 783 million [5].

Recent data on the CV benefits of certain hypoglycemic drugs (primarily, certain SGLT2 inhibitors, several GLP-1 receptor agonists, and a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone) prove the need for a unified interdisciplinary approach to managing CVDs and DM.



Given the importance of integrated and coordinated efforts in managing patients with CVD and DM, the Task Force of the European Society of Cardiology (ESC) updated, formulated, and published clinical guidelines on the treatment of CVD in diabetic patients in 2023 [6]. This article provides a concise overview of the key provisions outlined in the guidelines.

KEYWORDS: diabetes mellitus; cardiovascular diseases; European Society of Cardiology.

Клинические руководства рекомендуют проводить обязательный скрининг на наличие СД (рекомендация класса IA) всем пациентам с ССЗ, включая лиц с фибрилляцией предсердий (ФП) и сердечной недостаточностью (СН). В отношении установления диагноза «СД» традиционно используются тесты с определением глюкозы в крови натощак (не менее 8 часов без приема пищи), через 2 часа после глюкозной нагрузки (пероральный прием 75 г глюкозы), случайное определение глюкозы и оценка уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Для определения уровня глюкозы натощак ее повышение $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл) является диагностическим признаком диабета (обычно одного теста достаточно для пациентов с симптомами гипергликемии, а при отсутствии симптомов диагноз подтверждается после второго теста).

Также наличие СД подтверждается уровнем гликемии через 2 часа после глюкозной нагрузки 11,1 ммоль/л и выше или уровнем HbA_{1c} 6,5% и выше (рис. 1).

Наоборот, всем пациентам с СД2, у которых еще нет атеросклеротического ССЗ (АССЗ) или нет выраженного поражения органов-мишеней (ПОМ), рекомендована оценка риска развития ССЗ с использованием шкалы SCORE2-Диабет (класс IB). В нее, помимо традиционных факторов риска, которые используются в шкале SCORE2, входят показатели, связанные с СД: длительность заболе-

вания, уровень HbA_{1c} , скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [7]. Оценка степени выраженности ПОМ (выявление ХБП, альбуминурии, ретинопатии, наличие АССЗ) также является обязательной для пациента с СД (класс IB).

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ РИСКИ У ПАЦИЕНТОВ С СД: ЦЕЛИ И ЛЕЧЕНИЕ

Авторы документа подчеркивают огромную значимость изменения образа жизни и утверждают, что у пациентов с СД2 именно модификация образа жизни является ключевой и обязательной для снижения риска ССЗ. В качестве рекомендации класса IA говорится, что лицам с ожирением или избытком массы тела нужно снижать вес и повышать физические нагрузки. Другие лечебные воздействия также могут быть использованы, но имеют меньшую значимость: использование агонистов рецепторов ГПП-1 или бариатрическая хирургия (класс IIaB).

В отношении оптимизации питания пациентам с СД2 для снижения риска ССЗ рекомендовано (класс IA) использовать адаптированную средиземноморскую или растительную диету (пищевой рацион, богатый усвояемыми пищевыми волокнами) с высоким содержанием ненасыщенных жиров.

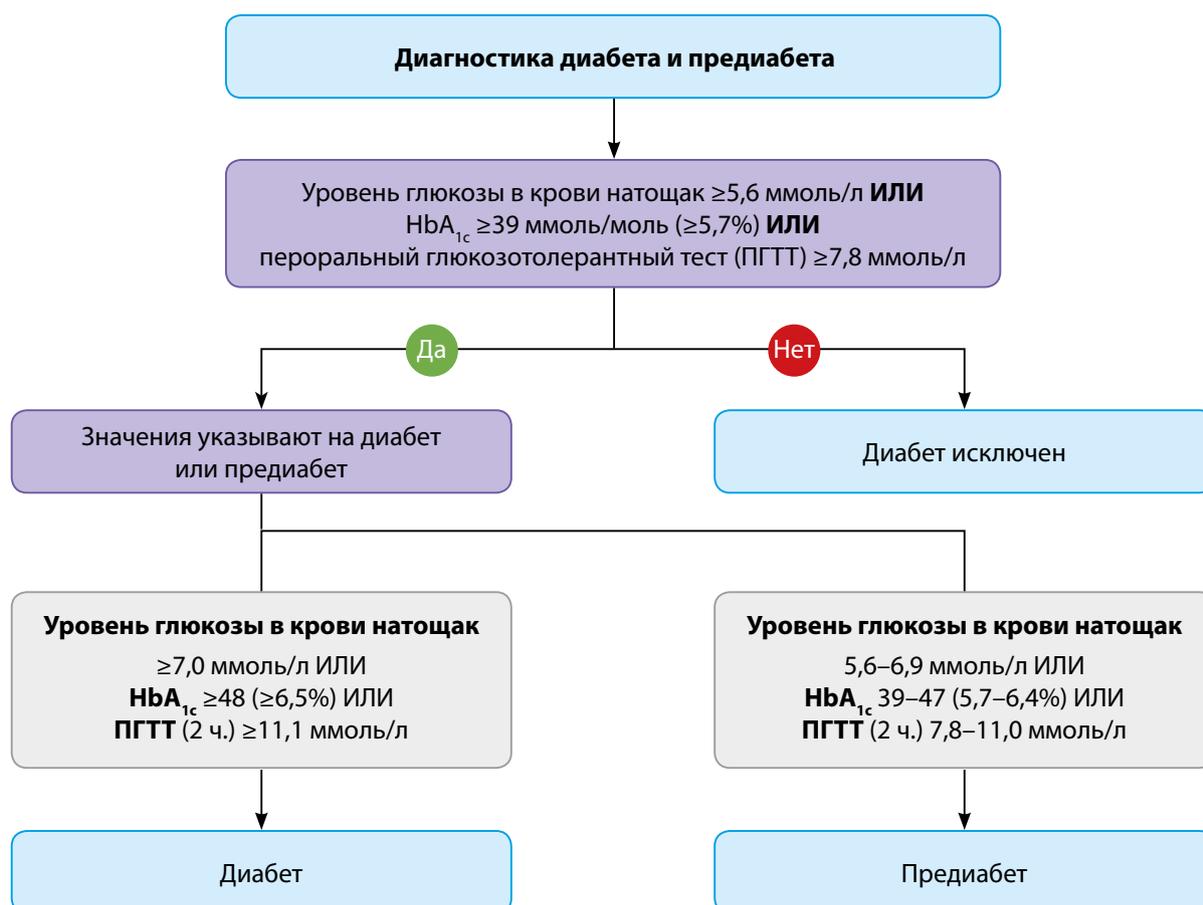


Рисунок 1. Диагностика диабета и предиабета (заимствовано и адаптировано из [6]).

Эксперты также рекомендуют обязательное увеличение физической активности (хотя бы в виде 10-минутной пешей прогулки), упоминая, что оптимальная умеренно-интенсивная нагрузка должна длиться 150 мин, а интенсивная — 75 минут в неделю (IA), и говоря о необходимости выполнения нагрузок с сопротивлением по крайней мере 2 раза в неделю (IB). Для пациентов с уже имеющимся ССЗ, в том числе с ишемической болезнью сердца (ИБС), любым типом СН, ФП, рекомендовано использовать структурированные физические упражнения, то есть разделение занятий на отдельные сегменты и предварительное их планирование (IB).

Всем курящим пациентам с СД2 для снижения риска ССЗ показано обязательное прекращение курения (IA). В качестве возможной помощи для достижения этой цели необходимо рассмотреть использование никотин-заместительной терапии, применение варениклина или бупропиона, а также индивидуальные или дистанционные консультации (IIaB).

Рекомендован контроль артериального давления (желательны измерение АД на каждом визите и использование гипотензивных препаратов) при офисном АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. (IA). Целевые значения АД при лечении гипертонии у пациентов с СД рекомендовано определять индивидуально и стремиться к систолическому АД < 130 мм рт.ст., если это хорошо переносится, но при этом избегать снижения < 120 мм рт.ст., а для лиц старше 65 лет целевым САД может считаться значение 130–139 мм рт.ст. (IA).

Важнейшая часть рекомендаций — коррекция нарушений липидного спектра у пациентов с СД. Эксперты подтвердили прежние «европейские» целевые значения в отношении холестерина ЛПНП: для пациентов с умеренным риском ССЗ — $< 2,6$ ммоль/л (IA), высоким риском — $< 1,8$ ммоль/л и снижение ЛПНП по крайней мере на 50% от исходного (IA), а при очень высоком риске —

$< 1,4$ ммоль/л и снижение ЛПНП по крайней мере на 50% от исходного (IB). Медикаментозными препаратами первой линии для достижения целевых значений ЛПНП у пациентов с СД являются статины (IA), а в случае, если максимальные или максимально переносимые дозы статина не позволяют достичь целевых значений, рекомендовано добавление эзетимиба (IB). Пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском со стабильно высоким уровнем ЛПНП, выше целевого несмотря на прием максимально переносимой дозы статина, в сочетании с эзетимибом или пациентам с непереносимостью статинов, рекомендовано назначение ингибитора PCSK9 (IA).

КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ: ЦЕЛИ И СПОСОБЫ ИХ ДОСТИЖЕНИЯ

Вопрос целевого уровня гликемии у пациентов с СД довольно сложный, так как, с одной стороны, данные исследований показывают связь более интенсивного лечения с лучшими микроваскулярными исходами (в отношении нейро- и ретинопатии) [8], с другой стороны, более низкие целевые уровни HbA_{1c} могут быть ассоциированы с повышением смертности от сердечно-сосудистых причин [9]. Поэтому, формулируя рекомендации по целевым уровням гликемии, экспертная группа ЕКО была очень осторожна в заключениях.

Можно выделить следующие ключевые положения:

- пациентам с СД необходим строгий контроль гликемии (HbA_{1c} $< 7\%$) для уменьшения микрососудистых осложнений (IA),
- рекомендовано избегать гипогликемии, особенно у пациентов с известными ССЗ (IB),
- рекомендовано использовать индивидуальные целевые показатели HbA_{1c} с учетом сопутствующих заболеваний, длительности течения СД и ожидаемой продолжительности жизни (IC).

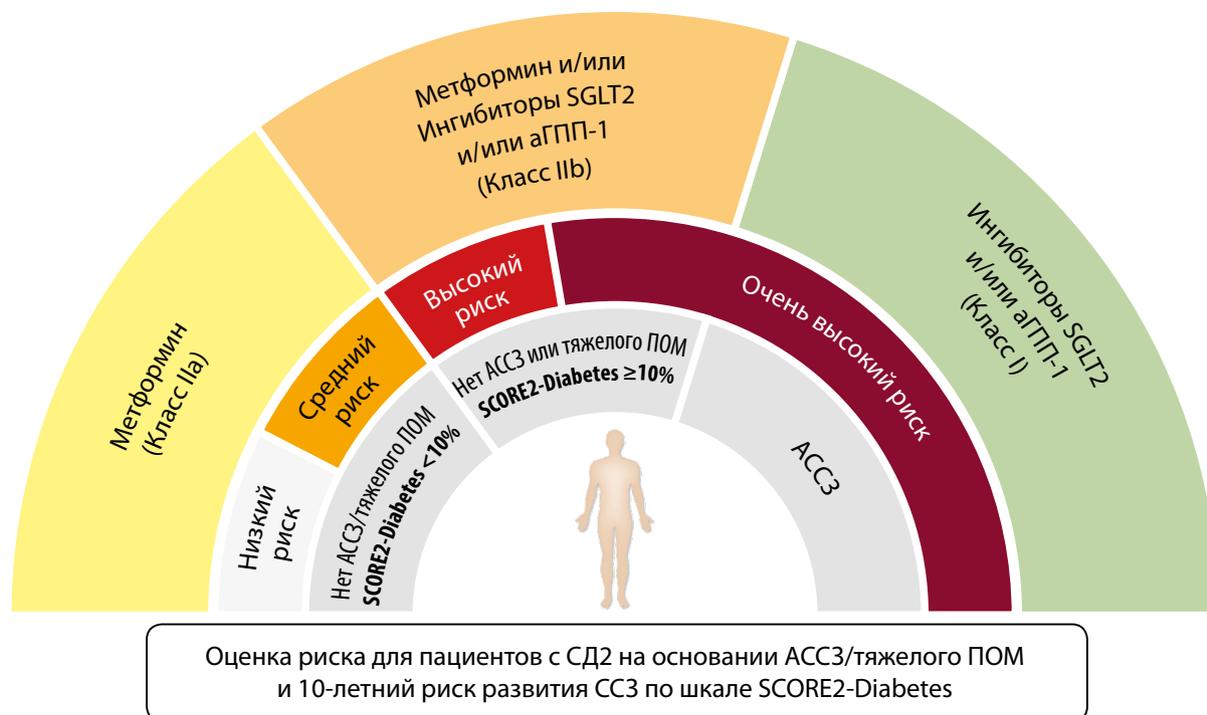


Рисунок 2. Выбор сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 на основе наличия ACC3, степени СС-риска, поражения органов-мишеней (заимствовано и адаптировано из [6]).

Эксперты указывают, что для снижения отдаленного риска ИБС следует предпочесть более строгий контроль гликемии, а в лечении желательнее отдавать предпочтение препаратам с доказанной сердечно-сосудистой пользой [1aB].

Опираясь на накопившиеся данные рандомизированных исследований, эксперты ЕКО утверждают, что выбор гипогликемической терапии должен быть в первую очередь основан на преимуществах в предотвращении ССЗ, которые это лечение принесет. Поэтому назначение ингибитора SGLT2 или агониста ГПП-1 для

пациентов с СД должно быть также обязательно, как и, например, назначение статина или ингибитора АПФ/блокатора АТ-рецепторов. Для пациентов с СД и имеющимся АССЗ назначение этих препаратов отнесено к классу I (рис. 2).

Важным аспектом является также то, что у пациентов с СД2 и известным АССЗ лечение должно начинаться с агониста ГПП-1 и/или ингибитора SGLT2 — препаратов с доказанной эффективностью снижения риска ССЗ — независимо от уровня HbA_{1c} и сопутствующего приема сахароснижающих препаратов (класс I) (рис. 3).

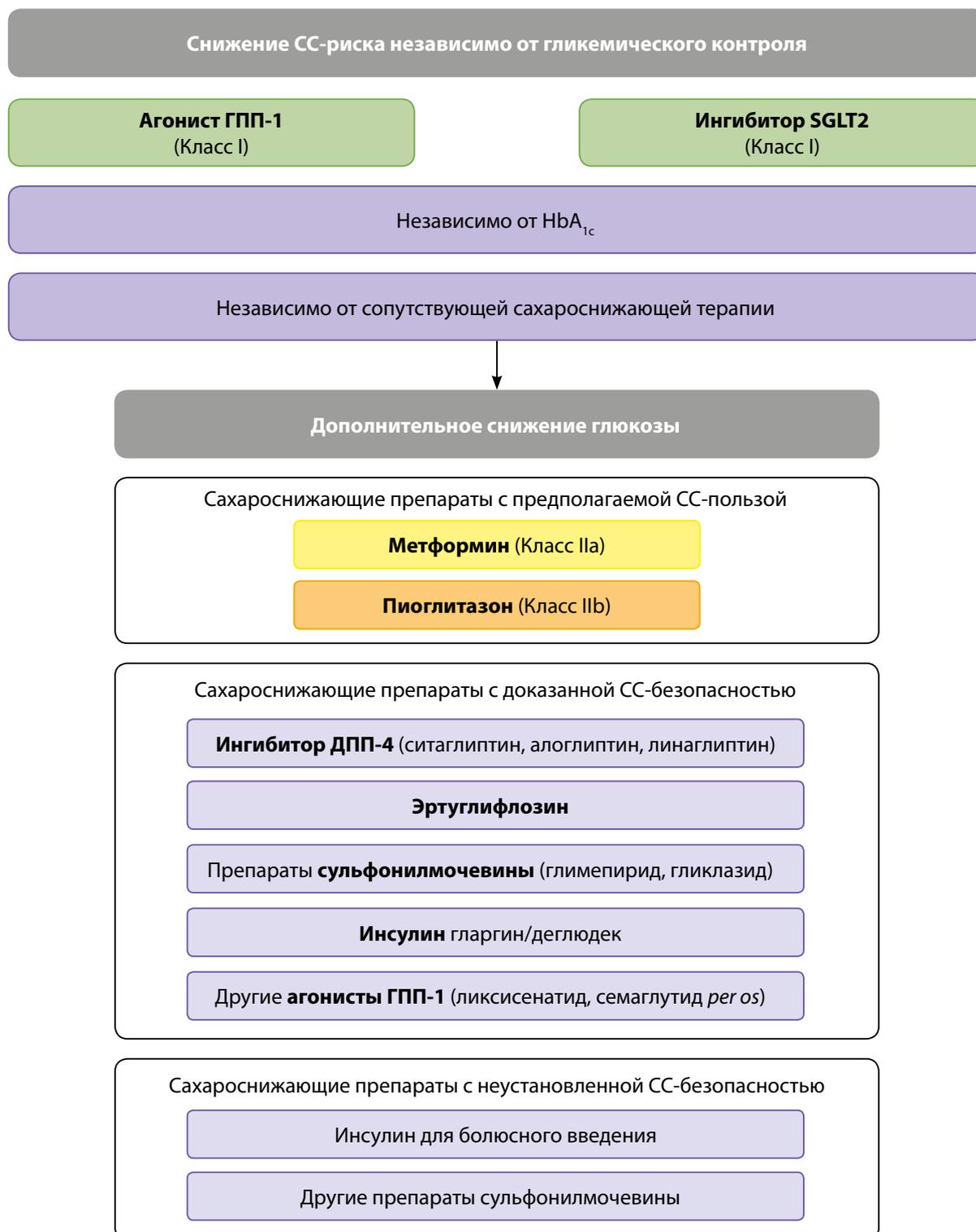


Рисунок 3. Схема сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и АССЗ для снижения сердечно-сосудистого риска (заимствовано и адаптировано из [6]).

Для улучшения гликемического контроля эксперты предлагают рассмотреть возможность добавления метформина (IIa) и пиоглитазона (IIb).

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В отношении использования антиагрегантов, антикоагулянтов или их сочетания у пациентов с СД2 положения обновленных клинических руководств мало изменились по сравнению с предыдущими регламентирующими документами. Так, например, эксперты указывают на возможность обсудить использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низкой дозе (75–100 мг) у пациентов с СД2 для первичной профилактики, если к этому нет явных противопоказаний (IIbA). Такими противопоказаниями считается желудочно-кишечное кровотечение или язва желудка в предыдущие 6 мес, активная болезнь печени (цирроз или активный гепатит) или непереносимость АСК.

Программа ASCEND [10], где изучалось использование АСК в крупном РКИ в отношении предотвращения ССЗ и которая, строго говоря, была единственным крупным и прямым рандомизированным исследованием, посвященным этой теме, показала преимущество АСК над плацебо. Однако оно проявлялось в первые 3 года лечения, а в последующие годы различий в исходах между группами АСК и плацебо не было, частота больших кровотечений (в основном желудочно-кишечных) на фоне АСК была значимо выше, а NNT и NNH для АСК против плацебо почти не различались, и были 91 и 111 соответственно.

Небольшие изменения получила рекомендация об использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП) в сочетании с антитромботическими препаратами. Указано, что любая комбинация антитромботических средств требует обязательного одновременного использования ИПП для профилактики желудочно-кишечных кровотечений (класс IA). При этом эксперты не рекомендуют использовать клопидогрел одновременно с омепразолом и эзомепразолом (класс IIIB), и это положение вызывает вопросы. Во-первых, потому что работа, которая стала основанием для этой рекомендации, была лишь анализом медицинских баз данных, а во-вторых, потому что она показала, что повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений встречался при сочетании клопидогрела с омепразолом, лансопразолом, эзомепразолом и пантопразолом, но не рабепразолом [11].

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С СД

Проблема коррекции гликемии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) всегда была актуальной, а результаты нескольких исследований с противоположными результатами оставляют этот вопрос скорее открытым, чем решенным. Большинство имеющихся данных говорят о том, что наилучшей тактикой в отношении гликемии в первые часы ОКС является умеренно строгий контроль (стремление к целевым показателями 10–11 ммоль/л), при возможности избегая гипогликемии. Такой подход, например, был связан с лучшими исходами по сравнению с более жестким контролем гликемии в исследовании у пациентов с тяжелыми заболеваниями

в реанимационных отделениях NICE-SHUGAR [12]. При этом авторы Клинических руководств подчеркивают, что у всех пациентов с ОКС обязательно нужно оценить исходный гликемический статус (класс IB) и часто его мониторировать, выявляя гипергликемию, то есть уровень глюкозы выше 11,0 ммоль/л (класс IC), а также рассмотреть необходимость использования сахароснижающей терапии, избегая гипогликемии (класс IIaC). В отношении того, как именно нужно корректировать уровень глюкозы крови при ОКС, детально не указывается, но в большинстве случаев при значительной гипергликемии предлагается использовать инфузию инсулина. Хотя недавнее исследование EMMU показало, что применение эмпаглифлозина в ранние сроки острого инфаркта миокарда может быть связано с улучшением уровня NT-proBNP и функции левого желудочка [13].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ДИАБЕТ

За последние годы наиболее масштабные изменения в лечении ССЗ коснулись именно лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН), и именно «на стыке» с лечением СД. Речь идет о препаратах из группы ингибиторов SGLT2 (дапаглифлозине и эмпаглифлозине), которые уже несколько лет являются препаратами «первой линии» в лечении пациентов с СН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [14]. Более поздние исследования показали возможность улучшения исходов, связанную с приемом эмпаглифлозина [15] и дапаглифлозина [16] у пациентов с сохранной ФВЛЖ. Тот факт, что изначально сахароснижающие препараты из группы ингибиторов SGLT2 у пациентов с СН эффективны вне зависимости от наличия или отсутствия СД, лишает положения рекомендаций по лечению СН специфичности для пациентов с СД.

В отношении же лечения СД у пациентов с СН или риском развития СН эксперты рекомендуют назначать в первую очередь препараты с доказанной пользой в отношении СС-исходов (класс IA) либо при необходимости менять сахароснижающую терапию, переходя от нейтральных или потенциально опасных в отношении СС-исходов препаратов к тем, для которых доказана СС-польза (класс IC).

Ключевые положения руководств указывают на обязательное использование одного из ингибиторов SGLT2 (дапаглифлозина или эмпаглифлозина) или ингибитора SGLT2/1 сотаглифлозина (препарат пока не зарегистрирован в РФ) у пациентов с СН и низкой ФВЛЖ (класс IA), а также на обязательное использование эмпаглифлозина или дапаглифлозина у пациентов с СН и ФВЛЖ > 40% (класс IA).

В отношении других групп сахароснижающих препаратов эксперты ЕКО считают возможным использование агонистов ГПП-1 (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид и др.), как и ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптин и линаглиптин), не влияющих на риски СН и ее осложнений у пациентов с СД, имеющих СН или риск развития СН (класс IIaA). Схожие рекомендации даны в отношении использования метформина и базальных инсулинов (гларгин и деглудек) (класс IIaB).

К сахароснижающим препаратам, которые не рекомендованы у пациентов с СН или риском развития СН,

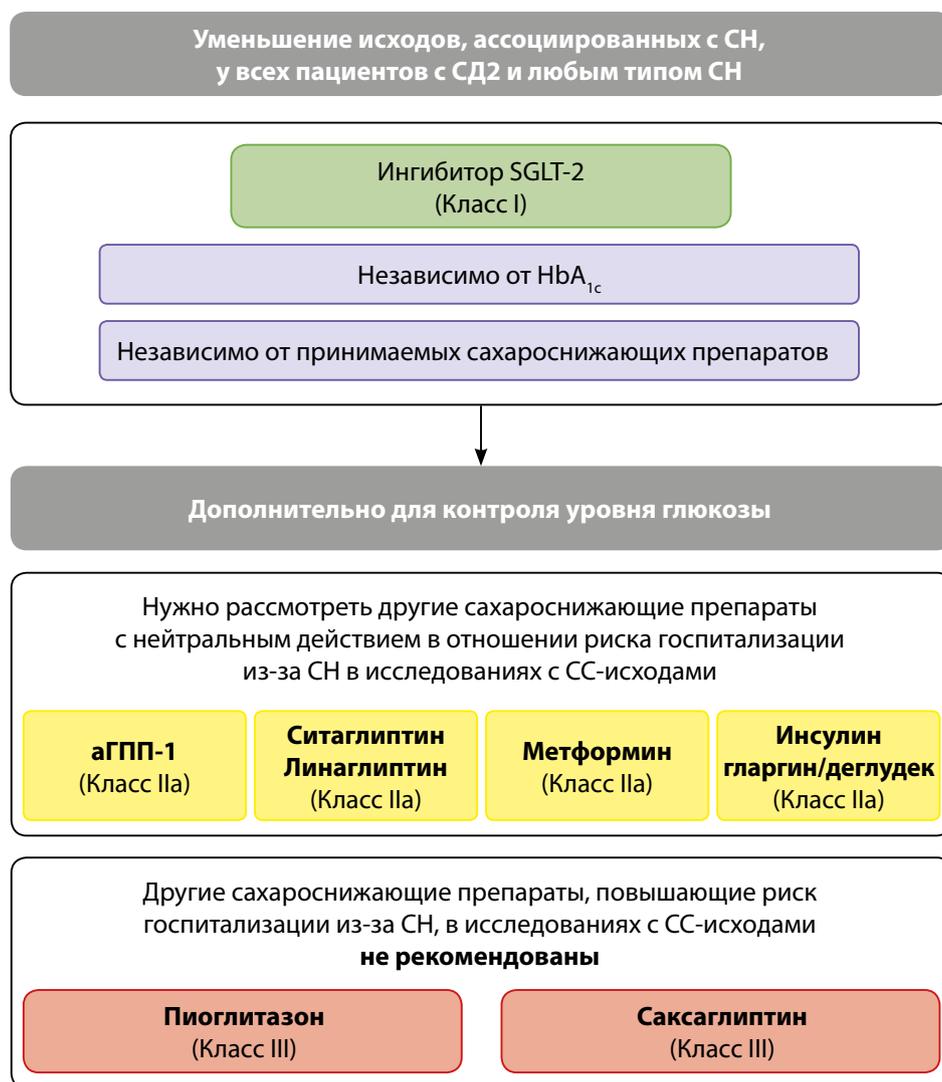


Рисунок 4. Сахароснижающая терапия у пациентов с СН и СД2 (заимствовано и адаптировано из [6]).

эксперты отнесли производное тиазолидиндиона пиоглитазон, а также ингибитор ДПП-4 саксаглиптин из-за повышенного риска развития СН и госпитализации из-за СН у пациентов с СД2 (класс IIIb). В отношении саксаглиптина основанием для нежелательности его использования у пациентов с риском СН стали результаты исследования SAVOR-TIMI-53, где анализ вторичных конечных точек показал связь препарата с большим риском развития СН, что особенно бросалось в глаза на фоне отсутствия какой-либо прогностической пользы [17].

На рис. 4 схематично представлены общие принципы применения сахароснижающей терапии у пациентов с СН и СД2.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ДИАБЕТ

Строго говоря, эксперты ЕКО не дают каких-либо специфических рекомендаций в отношении ведения пациентов с СД и фибрилляцией предсердий (ФП). Однако, с учетом того, что наличие СД является фактором риска тромбоэмболических осложнений и компонентом шкалы CHADS-VASc, предлагается рассмотреть использование орального антикоагулянта для профилактики инсульта у пациентов с ФП и СД, но без других факторов тромбоэмболического риска (класс IIaB).

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ДИАБЕТ

Функциональное нарушение почек является важной проблемой для пациентов с СД, так как почки, с одной стороны, являются одним из «органов-мишеней», а с другой — поражение почек (в том числе в связи с СД) связано с большим риском развития ССЗ [18, 19]. Поэтому в тексте Клинических руководств акцент в лечении диабета делается не на коррекцию гликемии как таковой, а на снижение рисков развития ССЗ и хронической болезни почек (ХБП).

Пациентам с СД рекомендовано проводить рутинный скрининг функции почек с оценкой СКФ по критериям СКД-EPI и оценивать альбумин-креатининовое соотношение в моче (класс IВ).

В рекомендациях для пациентов с СД и ХБП эксперты ЕКО указывают на обязательную интенсивную гиполлипидемическую терапию статинами или сочетанием статин+эзетемиб, что особенно важно с учетом того, что ХБП является самостоятельным фактором риска развития ССЗ (класс IA). Хотя для пациентов с тяжелой ХБП на диализе польза от интенсивной гиполлипидемической терапии менее очевидна.

Подчеркнута необходимость строгого контроля за уровнем АД с достижением его целевых значений



Рисунок 5. Медикаментозное ведение пациентов с СД2 и ХБП для снижения сердечно-сосудистого риска или риска почечной недостаточности (заимствовано и адаптировано из [6]).

не выше 130/80 мм рт.ст. для снижения риска ССЗ и альбуминурии (класс IA).

Эксперты указывают на индивидуальный выбор целевого уровня HbA_{1c} — от 6,5 до 8,0%, но с желательным достижением уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ для снижения риска микрососудистых осложнений (класс IA).

Отмечается обязательное использование максимально переносимых доз ингибитора АПФ или блокатора АТ-рецепторов (класс IA), а всем пациентам с СД2 и ХБП с $СКФ \geq 20$ мл/мин/1,73 м² необходимо назначение ингибитора SGLT2 (канаглифлозин, эмпаглифлозин или дапаглифлозин) для снижения риска ССЗ и почечной недостаточности (класс IA). Для достижения адекватного контроля гликемии, снижения риска гипогликемии и пользы от снижения массы тела, снижения риска развития ССЗ и альбуминурии у пациентов с $СКФ$ выше 15 мл/мин/1,73 м² эксперты рекомендуют использовать агонисты ГПП-1 (класс IA) (рис. 5).

Одно из новшеств этих руководств — препарат финеренон, использование которого рекомендовано экспертами (класс IA) в дополнение к ингибитору АПФ/блокатору АТ-рецепторов у пациентов с ХБП и альбуминурией (повы-

шенное альбумин-креатининовое соотношение в моче) для снижения риска ССЗ и почечной недостаточности.

Финеренон является новым нестероидным селективным антагонистом минералокортикоидных рецепторов. В двойном слепом исследовании FIDELIO-DKD у >5,5 тыс пациентов с СД2 и ХБП, рандомизированных к приему финеренона или плацебо, за 2,5 года частота неблагоприятных событий (ухудшение функции почек в виде снижения $СКФ \geq 40\%$ и смерть от почечных причин) на фоне приема финеренона была значимо меньше: 17,8 vs. 21,1% (относительный риск 0,82; 95% доверительный интервал 0,73–0,93; $p=0,001$) [20].

Для пациентов с СД, ХБП и ИБС эксперты ЕКО рекомендуют в равной степени использовать консервативную тактику с оптимальной медикаментозной терапией или исходную инвазивную тактику из-за их неразличимых исходов (класс IB).

ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД

Такая стратегия лечения предполагает не только полное информирование пациентов в отношении выбора

лечения и принятия решений, но также помогает расширить возможности пациентов активно участвовать в поиске решений их проблем.

В рамках этого подхода рекомендовано предоставлять пациентам с СД структурированные образовательные программы для улучшения знаний о диабете, контроля гликемии, предотвращения осложнений, о правах и возможностях пациентов (класс IC). Также рекомендовано принимать решения в контексте целей и приоритетов пациента (класс IC).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение обзора Клинических руководств ЕКО по лечению ССЗ у пациентов с СД надо сказать, что эта проблема остается актуальной и требует одновременного участия в судьбе одного пациента нескольких специалистов. Помимо кардиолога и эндокринолога, в эту работу нередко оказываются вовлечены эндоваскулярные хирурги, нефрологи, специалисты по питанию и реабили-

литации. В любом случае важно понимать, что в ежедневной клинической практике более строгое следование клиническим руководствам всегда ассоциировано с лучшими исходами. Тем более, что в новых Руководствах есть положения, основанные на доказательствах улучшения прогноза, что особенно важно для клиницистов и практикующих врачей.

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 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. Всемирная Организация Здравоохранения (Интернет). Сердечно-сосудистые заболевания. Доступно по: https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
2. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. Results. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020. Available from: <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2): 104-123 (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
4. Braunwald E. Diabetocardiology: a new subspecialty? *Eur Heart J*. 2003;44(40):4214–4216. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad541>
5. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
6. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
7. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023;44(28):2544–2556. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
9. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419–430. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60576-4)
10. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529–1539. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>
11. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Therap*. 2017;22(2):142–152. doi: <https://doi.org/10.1177/10742484166663>
12. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>
13. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J*. 2022;43(41):4421–4432. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac494>
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36): 3599–3726. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
15. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
16. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089–1098. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
17. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–26. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
18. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–305. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
19. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380(9844):807–14. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8)
20. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, et al. for the FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–2229. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>

Рукопись получена: 27.11.2023. Одобрена к публикации: 28.11.2023. Опубликовано online: 30.08. 2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Эрлих Алексей Дмитриевич**, д.м.н. [Alexey D. Erlikh, MD, PhD]; адрес: Россия, 143421 Московская область, г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2 [address: 2 Roublyevskoe predmestie, 143421 Gluhovo, Krasnogorsk, Moscow region, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0607-2673>; SPIN-код: 4697-0822; e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Зилов Алексей Вадимович, к.м.н. [Alexey V. Zilov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>; eLibrary SPIN: 8575-1247

Щекочихин Дмитрий Юрьевич, к.м.н. [Dmitry Y. Shchekochikhin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>; SPIN-код: 3753-6915

Шорников Сергей Борисович [Sergey B. Shornikov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4896-6851>

Бублик Евгения Викторовна, к.м.н. [Evgeniia V. Bublik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-0893>; e-mail: evb@mail.ru

Виноградская Ольга Игоревна, к.м.н. [Olga I. Vinogradskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5891-5738>; SPIN-код: 3203-4783

Гришковец Андрей Иванович [Andrey I. Grishkovets]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6570-6257>; SPIN-код: 7283-3045

Фарманов Александр Гамидович [Alexander G. Farmanov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5700-7663>; SPIN-код: 8884-9572

Рыжкова Екатерина Геннадьевна [Ekaterina G. Ryzhkova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-1692>; SPIN-код: 1903-2007

ЦИТИРОВАТЬ:

Эрлих А.Д., Зилов А.В., Щекочихин Д.Ю., Шорников С.Б., Бублик Е.В., Виноградская О.И., Гришковец А.И., Фарманов А.Г., Рыжкова Е.Г. Краткий обзор клинических руководств Европейского кардиологического общества 2023 года по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 94-102. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13414>

TO CITE THIS ARTICLE:

Erlih AD, Zilov AV, Shchekochikhin DY, Shornikov SB, Bublik EV, Vinogradskaya OI, Grishkovets AI, Farmanov AG, Ryzhkova EG. Summary of the 2023 European Society of Cardiology clinical guidelines on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(4):94-102. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13414>

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: НОВЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ



© Д.М. Гасиева^{1*}, Е.В. Шереметьева¹, М.Ф. Калашникова², Ф.Х. Дзгоева¹, Е.Т. Алборова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, гормональными, так и эпигенетическими факторами. Во всем мире актуальность проблемы СПЯ обусловлена распространенностью синдрома от 10 до 13%, а также развитием сопряженных с ним состояний, негативно влияющих на здоровье и жизнь женщины: бесплодие, дерматологические проявления гиперандрогении (гирсутизм, угревая болезнь), сердечно-сосудистые патологии, метаболические и психоэмоциональные нарушения. В настоящее время предложено много теорий развития данного заболевания, и как следствие — методов воздействия на него и лечения. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ, в основу комплексной терапии положена модификация образа жизни пациентки. Мы провели анализ около 60 статей, посвященных различным диетологическим подходам к лечению СПЯ. Поиск статей проводился на базе PubMed, Nature reviews, Oxford academic, Clinical nutrition, EJOG, Science Direct, MDPI. Лучше всего себя зарекомендовала средиземноморская диета, DASH-диета, кетогенная диета и низкоуглеводная. Также не стоит игнорировать необходимость добавления в рацион женщины витаминов D и E, фолиевой кислоты, кальция, различных про- и пребиотиков. Перспективным методом терапии СПЯ в настоящее время становится применение инозитола и препаратов ГПП-1. Согласно результатам проведенного анализа, отмечено значительное влияние диетотерапии на антропометрические и биохимические показатели женщины. Основное, что мы хотим сказать: в подходе к лечению пациенток с СПЯ стоит учитывать индивидуальные особенности каждой и не ограничиваться только медикаментозной терапией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СПЯ; диетотерапия; инозитол; витамин D; витамин E.

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: NEW AND PROMISING TREATMENT METHODS

© Dana M. Gasieva^{1*}, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Marina F. Kalashnikova², Fatima Kh. Dzgoeva¹, Elena T. Alborova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) — is a polygenic endocrine disorder caused by genetic, hormonal, and epigenetic factors. The importance of addressing PCOS lies in its prevalence, affecting approximately 10 to 13% of women, as well as the associated health conditions that can have a negative impact on women's lives, including infertility, dermatological manifestations of hyperandrogenism (such as hirsutism and acne), cardiovascular pathologies, metabolic disorders, and psychoemotional disorders. Currently, many theories of the development of this disease have been proposed, and as a consequence of methods of influencing and treating it. According to the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, modifying the patient's lifestyle forms the basis of comprehensive therapy. We have analyzed about 60 articles on various dietary approaches to the treatment of PCOS, sourced from PubMed, Nature Reviews, Oxford Academic, Clinical Nutrition, EJOG, ScienceDirect, and MDPI. The Mediterranean diet, the DASH diet, the ketogenic diet and the low-carb diet have proven themselves the best. Also, it's necessary to add vitamin D, E, folic acid, calcium, various pro- and prebiotics to a woman's diet. Currently, the use of inositol and GPP-1 is becoming a promising method of PCOS therapy. According to the results of the analysis, a positive effect of diet therapy on the anthropometric and biochemical parameters was noted. Based on the analysis, a positive effect of diet therapy on anthropometric and biochemical parameters has been observed. It is crucial to consider the individual characteristics of each patient and not rely solely on drug therapy when approaching the treatment of PCOS.

KEYWORDS: PCOS; diet; inositol; vitamin D; vitamin E.



Мы благодарим рецензентов за тщательный анализ нашей статьи и за высказанные критические замечания. Замечание по поводу УЗ-признака СПЯ принято во внимание и исправлено.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — полигенное эндокринное расстройство, обусловленное генетическими, гормональными и эпигенетическими факторами. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ и критериями объединенной рабочей группы экспертов ESHRE/ASRM (2003 г.), для постановки диагноза СПЯ должны быть выявлены два Роттердамских критерия из трех при отсутствии какой-либо иной причины синдрома. Это гиперандрогения (биохимическая и/или симптоматическая); олиго- и ановуляция; поликистозная структура яичников: УЗИ-признак, рекомендовано опираться на ультразвукографические критерии с применением трансвагинальных датчиков: наличие ≥ 20 фолликулов диаметром 2–9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³, при использовании датчиков с меньшим разрешением или при трансабдоминальном исследовании увеличение любого яичника ≥ 10 см³, при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов [1, 2].

Согласно данным обновленного международного клинического протокола по СПЯ (2023 г.), это наиболее распространенная эндокринопатия (от 10 до 13%), поражающая женщин репродуктивного возраста, а также трансформирующаяся на протяжении всей жизни: от менархе до постменопаузы — и приобретающая те или иные гинекологические (бесплодие), метаболические, сердечно-сосудистые, психологические аспекты [1, 3, 4, 5].

ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на многочисленные исследования со времен Штейна и Левенталя до настоящего времени, так и не удалось сформулировать единую фундаментальную концепцию патогенеза СПЯ. На сегодняшний день предложено несколько теорий развития этого заболевания.

К основным патогенетическим механизмам относят гиперандрогению, инсулинорезистентность (ИР), избыточную массу тела или ожирение. Затруднительно утверждать, что именно становится «пусковым» механизмом: сложность в определении единой первопричины возникновения СПЯ связана с индивидуальными генетическими и фенотипическими характеристиками каждой пациентки [6].

Если рассматривать избыточное накопление жировой массы как одну из основных причин развития СПЯ, необходимо учитывать, что ведущую роль играет именно висцеральная жировая ткань [7]. По мере накопления жировой ткани, особенно висцеральной, увеличивается содержание в крови циркулирующих свободных жирных кислот. Они используются скелетной мускулатурой в качестве источника питания вместо глюкозы, что приводит к гипергликемии, которая в свою очередь стимулирует компенсаторную гиперинсулинемию, оказывающую патологическое стимулирующее влияние на рецепторы к лютеинизирующему гормону (ЛГ) в текальных клетках и в стромальной ткани яичника.

Еще один патогенетический механизм СПЯ связывают с одним из адипокинов — лептином, пептидным гормоном, регулирующим энергетический обмен, и также спо-

собным ингибировать экспрессию ароматазной мРНК в клетках гранулезы, что угнетает ароматизацию андрогенов в эстрогены и в дальнейшем ведет к развитию овариальной гиперандрогении [8].

Инсулинорезистентность может быть как следствием висцерального ожирения, так и самостоятельной, первично возникшей причиной патогенеза СПЯ. Инсулин влияет на выработку андрогенов и формирование поликистозной структуры яичников, на активность фермента P450c17 и взаимодействует с ЛГ [9], что в совокупности может приводить к гиперандрогении. Инсулин может воздействовать и на уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), снижая его концентрацию, что опять же ведет к увеличению продукции тестостерона в яичниках. Инсулин также стимулирует липогенез, ингибирует липолиз, что способствует дальнейшему накоплению жировой ткани [7, 10].

Также возможно существование идиопатической гиперандрогении на фоне ферментативной активности. Существует теория, по которой тестостерон может превращаться в дигидротестостерон не только под действием фермента 5-альфа-редуктазы, но и 5-альфа-редуктазы 1/2, α -кеторедуктазы типа 1C2 и 17 β -HSD6. Андрогены могут влиять на накопление висцеральной жировой ткани, тем самым запуская все вышеперечисленные механизмы СПЯ. Таким образом, мы наблюдаем формирование порочного круга патологических процессов у женщин с изучаемым синдромом [7].

Помимо вышеперечисленных классических патогенетических механизмов развития СПЯ, в настоящее время одним из актуальных направлений в исследованиях может стать изучение ферментов, влияющих непосредственно на процесс овуляции. Пик ЛГ активирует ферменты из семейства металлопротеиназ (*MMP2*, *9*, *14*, *19*), *ADAMTS-1*, необходимых для овуляции. При обследовании женщин, перенесших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), было выявлено снижение *MMP2* и *MMP9* в фолликулярной жидкости и увеличение содержания ингибитора металлопротеиназ *TIMPs-1*. В настоящее время ведущая роль отдается протеазам из семейства *ADAMTS*, так как перед овуляцией экспрессия *ADAMTS1* резко возрастает, приводя к деградации внеклеточного матрикса с последующим разрывом фолликула, тогда как аномальная экспрессия гена может наоборот приводить к нарушению разрыва фолликула и тем самым способствовать ановуляции с последующим формированием кистозной атрезии фолликулов [11, 12].

Таким образом, учитывая значительную гетерогенность заболевания, в настоящее время, согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ и международному научно-обоснованному руководству по оценке и лечению СПЯ [13], в основе комплексной терапии СПЯ должна быть модификация образа жизни, учитывающая диетологические и нутритивные аспекты воздействия на здоровье женщины.

ДИЕТОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СПЯ

В связи с важной ролью диетологического аспекта в лечении СПЯ рассмотрим исследования, в ходе которых изучалось влияние различных диет на маркеры СПЯ.

Метаанализ восьми рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 327 пациенток показал, что низкоуглеводная диета, особенно долгосрочная (более 4 недель), положительно влияет на течение СПЯ. В результате Z. Xiaoshuai et al. отметили уменьшение ИМТ, НОМА-IR, тестостерона, липидов крови и увеличение ФСГ, ГСПГ [14].

В исследовании A. Paoli et al. оценивалось влияние кетогенной диеты, которой придерживались 14 женщин с СПЯ в течение 12 недель. Улучшение было отмечено по всем антропометрическим, биохимическим и гормональным показателям [15].

Помимо низкоуглеводной, активно изучается влияние средиземноморской диеты на здоровье женщин в различных когортах как среди европеоидного, так и азиатского населения. L. Barrea et al. продемонстрировали, что средиземноморская диета, богатая сложными углеводами, клетчаткой, полиненасыщенными жирами, биофлавоноидами и макро- и микроэлементами, оказалась наиболее подходящей для женщин с СПЯ. В исследовании приняли участие 224 женщины европеоидной расы: 112 пациенток с СПЯ и 112 здоровых женщин составили контрольную группу. Было выявлено, что пациентки с СПЯ вообще употребляют в пищу меньше оливкового масла, бобовых, рыбы/морепродуктов и орехов, чем участницы контрольной группы. Данное наблюдение позволило сделать вывод, что развитие СПЯ коррелирует с составом продуктов питания [16].

Как ни парадоксально, но вполне убедительно у женщин с СПЯ зарекомендовала себя DASH-диета (*The Dietary Approaches to Stop Hypertension*). Отличие ее от других низкокалорийных диет в том, что она богата фруктами,

овощами, нежирными молочными продуктами и резко ограничивает потребление продуктов с высоким гликемическим индексом. Придерживаясь DASH-диеты, человек потребляет большое количество пищевых волокон и антиоксидантов: витаминов (фолиевая кислота и др.) и минералов (магний, кальций, железо, селен и др.), что может положительно влиять на аномальный метаболический профиль и ИР у женщин с СПЯ.

В РКИ, проведенном в течение 12 недель, участвовали 60 пациенток: 30 в группе DASH-диеты и 30 — в контрольной. В группе DASH отмечалось снижение ИМТ, антимюллерова гормона (АМГ) и увеличение ГСПГ [17, 18].

Ниже приводим сводную таблицу данных, полученных в нескольких исследованиях (табл. 1).

На основании результатов исследований, приведенных в табл. 2, можно заключить, что диетотерапия оказывает существенное положительное влияние на течение СПЯ, включая улучшение биохимических и антропометрических показателей. Однако, несмотря на необходимое количество потребленных макронутриентов, ученые обнаружили в питании женщин с СПЯ дефицит микронутриентов, связанный с недостатком пищевых волокон, витаминов D и E. Пациентки также имели более низкие уровни ГАМК-продуцирующих бактерий, которые могут ухудшать течение СПЯ через ось «микробиота кишечника–мозг» [19, 20].

Существует немало исследований, показывающих взаимосвязь дисбактериоза кишечной флоры и СПЯ. В исследовании 163 женщин с СПЯ или поликистозом яичников, по данным УЗИ, была обнаружена корреляция между СПЯ и микробиотой: у пациенток с СПЯ микробиота была менее разнообразна [21].

Таблица 1. Влияние различных диет на течение СПЯ

Вид и продолжительность диеты	Численность исследованных	Авторы и год публикации	Результаты
Низкоуглеводная диета: в течение более 4 недель	8 РКИ; n=327 женщин с СПЯ	Xiaoshuai Zhang et al., 2019 г. [14]	ИМТ, НОМА-IR, тестостерон ↓ ФСГ, ГСПГ ↑
Кетогенная диета: в течение 12 недель	N=14 женщин с СПЯ	Paoli A. et al., 2020 г. [15]	ИМТ, тестостерон, масса тела ↓ ФСГ, ГСПГ ↑
Средиземноморская диета. Приверженность ей оценивалась по данным дневника питания за 7 дней и анкетирования из 14 пунктов	N=224 женщин; n=112 с СПЯ; контрольная n=112	Barrea L. et al., 2019 г. [16]	Пациентки с СПЯ употребляют меньше продуктов, содержащих ПНЖК
DASH-диета: в течение 12 недель	РКИ; n=60 женщин с СПЯ	Foroozanfard F. et al., 2017 г. [17]	ИМТ, АМГ ↓ ГСПГ ↑

Таблица 2. Влияние пробиотиков и селена на уровень тестостерона и ГСПГ [25]

Лабораторные показатели (единицы измерения)	Плацебо (n=30)		Пробиотики + селен (n=30)		Разница в показателях; достоверность	
	Неделя 0	Неделя 12	Неделя 0	Неделя 12	β (95% ДИ)	P ^b
Общий тестостерон (нг/мл)	1,3±0,5	1,3±0,4	1,4±0,7	1,1±0,6	-0,26 (-0,51; -0,02)	0,03
ГСПГ (нмоль/л)	40,3±17,5	40,4±18,3	47,1±19,7	49,5±22,1	1,82 (-1,77; 5,42)	0,31

L. Lindheim et al. в своем исследовании также продемонстрировали, что при СПЯ наблюдается снижение как разнообразия микробиоты, так и барьерной функции кишечника, а также наличие эндотоксемии [22]. Основываясь на результатах данных наблюдений, следует рассмотреть целесообразность введения в рацион женщин с СПЯ пробиотиков.

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ И ПРЕБИОТИКОВ В ДИЕТОТЕРАПИИ СПЯ

Пробиотики — живые микробные пищевые добавки, которые формируют и уравнивают содержание различных кишечных бактерий хозяина. Функции пробиотиков разнообразны; в данном контексте актуальны защита кишечного барьера, улучшение чувствительности к инсулину и регулирование иммунной системы [23].

Метаанализ 17 рандомизированных контролируемых исследований с 1049 участниками показал, что прием пробиотиков может положительно влиять на метаболические показатели, такие как липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды и инсулин натощак, но не оказывает очевидного влияния на массу тела, НОМА-IR, окружность талии [24]. Кроме того, сообщалось, что комбинация пробиотиков с другими веществами, такими как антиоксиданты, селен и витамин D, в лечении СПЯ также имеет положительное влияние на течение заболевания (табл. 2) [25, 26].

Влияние пробиотиков на течение СПЯ изучали еще в 2015 г. T. Shoaie et al. В течение восьми недель 32 пациентки принимали пробиотики *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophilus*. В результате проведенного лечения было отмечено снижение уровня глюкозы плазмы, а также положительное влияние на снижение среднего уровня инсулина и НОМА-IR (табл. 3) [27].

Группа иранских ученых продемонстрировала положительные результаты лечения пробиотиками женщин с СПЯ в течение восьми недель. При продолжении терапии у той же когорты женщин до 12 недель было отмечено, что более длительное употребление микробных пищевых добавок также дает хороший метаболический эффект [28].

Что касается потенциального механизма действия пробиотиков, то в работе американских исследователей сообщается, что полезные микробы *Bifidobacterium lactis V9* могут усиливать рост микробов *Akkermansia*, *Butyrimonas* и *Faecalibacterium prausnitzii*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты. Таким образом, пробиотик *Bifidobacterium lactis V9* может положительно влиять на течение синдрома через выработку короткоцепочечных жирных кислот, которые, в свою очередь, влияют на секрецию медиаторов кишечника и мозга, включая грелин и пептид YY [29].

Пребиотики представляют собой неперевариваемые соединения, являющиеся модуляторами роста и/или активности кишечной микробиоты [30]. Они также могут быть использованы в качестве нутритивной поддержки женщин с СПЯ для улучшения метаболических показателей.

Клиническое исследование, проведенное S. Gholizadeh Shamasbi et al. с участием 62 женщин, показало, что потребление резистентного декстрина приводит к снижению содержания в крови маркеров СПЯ: общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и свободного тестостерона, а также положительно влияет на уровень холестерина ЛПВП [31]. Авторы предполагают, что потенциальным механизмом полученного эффекта может быть усиление продукции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и короткоцепочечных жирных кислот, по-видимому, определенной флорой.

Учитывая вышесказанное, многие исследователи сходятся во мнении, что пробиотики и пребиотики можно рассматривать как эффективные нутритивные средства в дополнение к основным терапевтическим подходам при СПЯ [24].

РОЛЬ АМИНОКИСЛОТ В ДИЕТОТЕРАПИИ СПЯ

Аминокислоты с разветвленной цепью (*Branched-chain amino acids* — BCAA) играют важную роль в анаболическом воздействии на массу тела, синтезе мышечного белка и гомеостазе глюкозы. Существует ряд исследований, продемонстрировавших, что как избыточное потребление BCAA, так и их недостаток, связаны с резистентностью к инсулину, ожирением и даже с сахарным

Таблица 3. Влияние пробиотиков на уровень глюкозы натощак, инсулина, НОМА-IR [27]

Лабораторные показатели	Плацебо (n=33)	P	Пробиотики (n=32)	P
Глюкоза натощак (мг/дл)				
Неделя 0	89,6±2,08		85,7±2,6	
Неделя 8	92,2±5,7	0,7	81,5±2,1	0,2
Изменение	2,57±5,65		-4,15±2,87	
Инсулин (мкЕД/мл)				
Неделя 0	10,03±0,9		9,8±0,9	
Неделя 8	10,40±0,8	0,7	9,3±0,71	0,5
Изменение	0,34±0,82		-0,49±0,67	
НОМА-IR				
Неделя 0	2,3±0,21		2,11±0,21	
Неделя 8	2,2±0,2	0,8	1,9±0,2	0,2
Изменение	-0,05±0,18		-0,25±0,18	

диабетом второго типа (СД2). Таким образом, аминокислоты с разветвленной цепью могут быть вовлечены в инициацию развития СПЯ или служить его биомаркерами. Некоторые кишечные микробы могут синтезировать определенное количество ВСАА, а нарушение кишечной микробиоты способствует развитию СПЯ через метаболизм аминокислот. Например, W. Chen и Y. Pang выявили, что *Prevotella copri* способна индуцировать резистентность к инсулину, усугублять непереносимость глюкозы, повышать циркулирующие уровни ВСАА и *Bacteroides vulgatus*, может функционировать как один из основных синтезаторов ВСАА в кишечнике человека [6]. Обнаружено также, что *Bacteroides vulgatus* широко распространен в кишечнике пациенток с СПЯ [32, 6].

РОЛЬ ВИТАМИНА D И КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ СПЯ

Витамин D — предиктор инсулинорезистентности, регулятор экспрессии субстрата рецептора инсулина, инсулиноподобного фактора роста, в связи с чем высока актуальность работ, показывающих значимость поддержания адекватного уровня витамина D в крови пациенток с СПЯ. В последние годы проводилось очень боль-

шое количество исследований о влиянии витамина D на патогенетические звенья СПЯ. Их результаты не всегда однозначны: при сравнении групп СПЯ с контрольными недостаточность, а тем более дефицит витамина D как правило наблюдается в обеих группах каждого исследования (табл. 4) [33, 34].

Однако в метаанализе, проведенном в США на основе 30 статей, было показано, что существует связь между дефицитом витамина D и развитием метаболических нарушений у женщин с СПЯ (табл. 5) [35].

В нескольких исследованиях сообщалось, что лечение витамином D на фоне его недостаточности может снизить уровень АМГ у пациенток с СПЯ, улучшить ИР и качество эмбрионов после ЭКО [36, 37].

Есть данные, что у пациенток, страдающих СПЯ, прием витамина D в дозе 50 000 МЕ в неделю может влиять на выраженность гирсутизма, уровень андрогенов, инсулина натощак, НОМА-IR, холестерина ЛПНП, улучшая эти показатели (табл. 6) [38, 39, 40].

Витамин D связан также с гомеостазом кальция, который играет важную роль в сигнальном пути инсулина, фолликулогенезе и созревании ооцитов [41]. В исследовании, проведенном еще в 2012 г., приняли участие

Таблица 4. Уровень витамина D в крови при СПЯ

Численность исследованных женщин	Недостаточность витамина D		Дефицит витамина D		Авторы, год публикации
	СПЯ	Контр.	СПЯ	Контр.	
N=280 с СПЯ; n=1573 — контроль	45,3%	45,1%	6,3%	8,9%	Lumme J. et al., 2019 г. [33]
N=639 с СПЯ; n=449 без СПЯ	30%	24%	21%	11%	Krul-Poel YHM. et al., 2018 г. [34]

Таблица 5. Метаболические показатели у пациенток с СПЯ при дефиците и норме витамина D [35]

Лабораторные показатели	Кол-во исслед.	Кол-во наблюд.	SMD (95% ДИ)	Тест на гетерогенность		Предвзятость публикаций
				P	I ² (%)	
Глюкоза натощак	4	5	0,31 (0,10; 0,53)	0,429	0,0	0,254
Инсулин натощак	4	5	0,63 (0,42; 0,85)	0,146	41,3	0,077
НОМА-IR	4	5	1,11 (0,51; 1,71)	0,002	76,5	0,13
Общий холестерин	3	4	-0,14 (-0,67; 0,40)	0,026	67,7	0,765
ХС-ЛПНП	2	3	-0,11 (-0,39; 0,16)	0,101	56,3	0,658
Триглицериды	3	4	-0,17 (-1,33; 0,99)	<0,001	92,7	0,657
СРБ	3	4	0,12 (-0,67; 0,92)	<0,001	85,2	0,757
Общий тестостерон	4	4	0,08 (-0,28; 0,60)	0,075	56,5	0,576
ГСПГ	4	4	0,16 (-0,28; 0,60)	0,018	70,1	0,656

Таблица 6. Методика лечения СПЯ витамином D

Авторы, год публикации	Численность исследованных	Дозировка витамина D, длительность лечения
Shan Guo et al., 2020 г. [38]	13 РКИ n=824 женщ. с СПЯ	3200 — 12 000 МЕ/сут или 50 000 МЕ/нед от 8 до 24 нед
Chen-Yun et al., 2020 г. [39]	11 РКИ n=483 женщ. с СПЯ	3200 — 12 000 МЕ/сут или 50 000 МЕ/нед от 8 до 24 нед
Al-Bayyari Nahla et al., 2021 г. [40]	N=60 женщ. с СПЯ	50 000 МЕ/нед в течение 12 недель

100 женщин с СПЯ, которых произвольно разделили на две группы. В первой группе получали терапию метформинем 1500 мг/сут, во второй — помимо метформина в той же дозировке + витамин 25(ОН)D 100 000 МЕ/мес + кальций 1000 мг/сут. Перед началом исследования, а также через три и шесть месяцев оценивали ИМТ, регулярность менструального цикла и диаметр фолликулов. Именно во второй группе (с добавлением витамина D и кальция) авторы отметили улучшение показателей фолликулогенеза и коэффициента фертильности (среднее число рождений на одну женщину), хотя результаты не были статистически значимыми [42].

Тем не менее патогенетический механизм влияния дефицита витамина D на течение СПЯ остается предметом дальнейшего изучения. В связи с тем, что различные дозы витамина D могут иметь разные эффекты, для улучшения маркеров СПЯ, как показало исследование Y.N.M. Krul-Poel et al., уровень витамина 25(ОН)D в крови должен быть выше 60 нг/мл [34]. Однако, чтобы персонализировать эффективную дозу витамина D, необходимы дальнейшие исследования по определению оптимального дозирования каждой пациентки с СПЯ с учетом общего состояния здоровья.

РОЛЬ ИНОЗИТОЛА В ЛЕЧЕНИИ СПЯ

Инозитол, или витамин B8 — шестиатомный органический спирт (циклогексан), существующий в 9 стереоизомерах (цис-, эпи-, алло-, мио-, нео-, сцилло-, L-хиро-, D-хиро- и мукоинозитол). В живых клетках наиболее распространены миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (D-ХИ). Под действием инсулина МИ конвертируется в D-ХИ при участии фермента тканеспецифических эпимераз, которые, в свою очередь, активируются в ответ на инсулин. Миоинозитол поступает в организм с пищей (проростки, фрукты, бобовые, зерна и орехи), но также может синтезироваться эндогенно из глюкозо-6-фосфата преимущественно в почках [43, 44]. В настоящее время МИ и D-ХИ, наиболее изученные изоформы, классифицируются как сенситизаторы инсулина. В форме гликанов ключевые ферменты, контролирующие D-хиро-фосфогликан и МИ-фосфогликан, участвуют в метаболизме глюкозы и липидов. В форме фосфоинозитидов они играют важную роль в качестве вторичных посредников в ряде клеточных биологических функций. Обе формы инозитола могут действовать как сенситизаторы инсулина и восстанавливать чувствительность к инсулину, так и действовать на яйцеклетку и стероидогенез.

В настоящее время продолжают исследования, посвященные оценке влияния инозитола на восстановление регулярного менструального цикла, овуляции, снижение степени выраженности гирсутизма и продукции андрогенов у женщин с СПЯ. В последних клинических рекомендациях по СПЯ данную терапию эксперты отнесли к экспериментальной, поскольку наличие на рынке различных форм и дозировок инозитола, а также отсутствие достаточной доказательной базы пока не позволяют сделать окончательный вывод клинической эффективности [3]. Кроме того, не существует единого мнения о том, какая из форм инозитола — МИ, D-ХИ — или их одновременное назначение может оказывать оптимальный терапевтический эффект при СПЯ [45, 46, 47]. Важно отметить, что препараты практически не вызывают побочных эффектов в физиологических дозах.

Начиная с 2000-х гг., в ряде исследований было показано, что, как МИ, так и D-ХИ, могут улучшить метаболический профиль при СПЯ. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются одной из патофизиологических основ этого синдрома, и при дефиците инозитола им может сопутствовать нарушение инозитол-опосредованной передачи сигналов. Учитывая ключевую роль, которую играют инсулинорезистентность и избыток андрогенов у пациентов с СПЯ, инсулиносенсибилизирующие эффекты МИ и D-ХИ были изучены с целью положительного влияния на различные клинические проявления СПЯ, включая возможность восстановления фертильности пациенток [48, 49].

В метаанализ, проведенный Unfer V. et al. и посвященный применению МИ при СПЯ, было включено 9 РКИ (247 женщин с СПЯ, получавших МИ, и 249 женщин с СПЯ, не получавших данную терапию (группа контроля) [50]. Назначение МИ в дозе от 500 мг до 1500 мг в день приводило к статистически значимому снижению тощакового уровня инсулина (SMD=-1,021 нг/мл, 95% ДИ: -1,791 -0,251, P=0,009) и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (SMD=-0,585, 95% ДИ: -1,145 до -0,025, P=0,041). Также было отмечено незначительное положительное влияние МИ на средний уровень тестостерона в крови по сравнению с женщинами контрольной группы. При анализе подгрупп было показано значительное повышение уровня ГСПГ среди тех пациенток, которые получали МИ не менее 24 недель (SMD=0,425 nmol/L, 95% ДИ: 0,050-0,801, P=0,026). Авторы делают вывод о том, что МИ оказывает существенный положительный метаболический эффект, улучшая чувствительность к инсулину, что в свою очередь опосредованно может снижать гиперандрогению при СПЯ.

Похожие результаты были получены в исследовании (табл. 7) [51]. В рандомизированное контролируемое исследование было включено 46 пациенток с СПЯ, которых разделили на две группы: 21 пациентка в группе А получала комбинированный препарат МИ+D-ХИ 550 мг+13,8 мг и 25 пациенток в группе В — плацебо. При оценке лабораторных показателей через 6 месяцев постоянного приема препаратов зарегистрировано статистически значимое снижение ЛГ, свободного тестостерона, инсулина натощак, НОМА-IR, а также статистически значимое повышение уровня 17-бета-эстрадиола. Авторы делают вывод, что прием комбинированных форм инозитола эффективен в качестве лечения СПЯ.

Таким образом, в настоящее время МИ рассматривается в качестве потенциального патогенетического лечения СПЯ, сравнимого по эффективности с метформином, но при этом не имеющего побочных эффектов. В то же время изучение роли инозитола в патогенезе заболевания продолжается.

РОЛЬ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ВИТАМИНА В12 В ЛЕЧЕНИИ СПЯ

В 2020 г. в своем исследовании М. Szczuko et al. продемонстрировали, что у женщин с СПЯ ниже уровень фолиевой кислоты и других витаминов группы В, но выше содержание витамина С в крови в сравнении с женщинами без СПЯ и нормальным ИМТ [52].

Принимая во внимание, что ИР является одним из ведущих патогенетических механизмов развития СПЯ, понятен большой интерес исследователей к проблеме повышенного уровня гомоцистеина, избыток которого наблюдается у многих пациенток с СПЯ. Инсулин ингибирует активность цистатионин-бета-синтетазы, что ведет к увеличению концентрации гомоцистеина, являющегося фактором риска развития многих сосудистых осложнений [53]. Витамин В12 необходим для реметилирования гомоцистеина до метионина. В исследовании, проведенном в 2009 г., приняли участие 122 женщины, из них 61 с СПЯ и ожирением; другая половина составила контрольную группу. Было показано, что у женщин с СПЯ

наблюдался более высокий уровень гомоцистеина крови и более низкое содержание витамина В12. Это свидетельствует о непосредственной связи ИР с уровнем гомоцистеина и витамина В12, что определяет необходимость восполнения витамина В12 при его недостатке или дефиците [54].

При фармакотерапии СПЯ метформином проявляется побочный эффект препарата — нарушение всасывания витаминов группы В, что может приводить к увеличению концентрации гомоцистеина крови. Поэтому применение метформина, который, согласно существующим клиническим рекомендациям, является препаратом 2-й линии терапии СПЯ (таково же мнение исследователей), целесообразно сочетать в течение 12 недель два раза в день с приемом витаминов группы В (В1 — 250 мг; В6 — 250 мг; В12 — 1000 мкг). Такое комплексное лечение оказывает положительное влияние на уровень гомоцистеина [55].

Было доказано, что и отдельный прием фолиевой кислоты в дозировке 5 мг в день является эффективным способом снижения гомоцистеина. В систематическом обзоре литературы в PubMed, Web of Science и EMBASE, а также в предыдущих/систематических обзорах и метаанализах выявлены 29 РКИ (22 250 участников), в которых оценивалось влияние плацебоконтролируемых добавок фолата отдельно или в сочетании с другими витаминами группы В — на глюкозу натощак, инсулин, НОМА-IR, на гликированный гемоглобин и риск развития СД2. По сравнению с плацебо прием фолиевой кислоты снижал уровень инсулина натощак: WMD: -13,47 пмоль/л; 95% ДИ: -21,41; -5,53 пмоль/л. $P < 0,001$. Снизился также уровень НОМА-IR: WMD: -0,57; 95% ДИ: -0,76, -0,37; $P < 0,0001$) [56].

У пациенток с СПЯ и повышенным уровнем гомоцистеина (≥ 15 мкмоль/л) фолиевая кислота способствует уменьшению массы тела, тогда как у людей с нормальным уровнем гомоцистеина существенного влияния на массу тела фолиевая кислота не оказывает [57].

Итак, добавление в рацион пациенток с СПЯ фолиевой кислоты (5 мг/сут) и витамина В12 (2000 мкг/сут) может оказывать положительный эффект на их метаболические показатели.

Таблица 7. Эффективность комбинированной терапии МИ и D-ХИ при лечении СПЯ в течение шести месяцев [51]

Лабораторные показатели (един. измерения)	Группа А (n=21)			Группа В (n=25)		
	Исходные данные	МИ+D-ХИ	Р	Исходные данные	плацебо	Р
ФСГ (мМЕ/мл)	5,86±1,75	4,96±1,74	NC	5,67±1,11	5,47±0,63	NC
ЛГ (мМЕ/мл)	12,5±8	8,5±4,04	$p < 0,05$	11,27±7,2	11,25±5,35	NC
Эстрадиол (пг/мл)	47,06±18,2	107,42±92,86	$p < 0,01$	50,37±19,45	52±20,2	NC
Инсулин натощак (мЕд/мл)	20,19±8,15	10,74±5,46	$p < 0,001$	18±8	17,8±8,2	NC
Глюкоза натощак (мг/дл)	85±5,96	86±7,12	NC	86,2±9,1	84,73±8,3	NC
Св. тестостерон (нг/дл)	0,76±0,2	0,62±0,15	$p < 0,05$	0,85±0,22	0,83±0,2	NC
ГСПГ (нмоль/л)	24,11±10,35	35,85±24,3	$p < 0,05$	20,44±8,77	21,36±7,57	NC
Андростендион (нг/мл)	4,25±1,48	4,01±1,70	NC	3,48±1,21	3,1±2,23	NC
ДГЭАС (мкг/дл)	327,32±150,89	347,6±170,98	NC	337,95±155,79	315,83±145,59	NC
НОМА-IR	3,38±1,97	1,97±1,48	$p < 0,05$	3,48±2,02	2,8±1,4	NC

Таблица 8. Эффективность лечения СПЯ витамином Е + омега-3 ПНЖК [60]

Лабораторные показатели (единицы измерения)	Группа плацебо (n=34)		Витамин Е+омега-3 ПНЖК (n=34)	
	Нед. 0	Нед. 12	Нед. 0	Нед. 12
Триглицериды (мг/дл)	120,6±59,4	128,3±23,6	122,7±61,7	100,6±54,0
Общ. холестерин (мг/дл)	166,4±29,2	178,6±29,9	181,8±28,0	161,5±31,4
ЛПНП (мл/дл)	92,9±26,2	104,8±26,3	11,1±26,5	94,4±29,8
ФСГ (мМЕ/мл)	7,9±2,8	8,1±3,2	7,3±2,5	7,2±2,5
ЛГ (мМЕ/мл)	13,5±13,3	11,4±7,7	11,0±8,0	10,5±8,9

РОЛЬ ВИТАМИНА Е В ЛЕЧЕНИИ СПЯ

Жирорастворимый антиоксидант, витамин Е, играет важную роль в защите клеточной мембраны от окислительного стресса, перекисного окисления, влияет на синтез коллагена. В доказательной медицине используется в лечении дисменореи. Прием витамина Е женщинами с СПЯ улучшает у них уровень глюкозы, липидов и биомаркеров, связанных с андрогенами [58]. Значительное снижение гирсутного числа наблюдалось у пациенток с СПЯ после приема витамина Е (400–900 МЕ/сут) в качестве монотерапии или витамина Е (400–900 МЕ/сут) вместе с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3 ПНЖК) (1000 мг/сут) или добавками магния (250 мг) по сравнению с женщинами, принимавшими плацебо [59]. В целом употребление омега-3 ПНЖК (1000 мг/сут) и витамина Е (400 МЕ/сут) в течение 12 недель значительно улучшило липидный профиль и биомаркеры окислительного стресса у женщин с СПЯ (табл. 8) [60].

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ГПП-1 В ЛЕЧЕНИИ СПЯ

В последние годы агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) появились в качестве нового средства терапии СПЯ, поскольку у ГПП-1 обнаружено много уникальных преимуществ для лечения метаболических заболеваний: ингибирование опорожнения желудка и последующих приемов пищи; увеличение секреции инсулина [61]. Многие клинические исследования показали, что арГПП-1 обладают хорошими метаболическими эффектами в отношении снижения массы тела, улучшения ИР и опосредованного снижения уровня андрогенов, что может в дальнейшем значительно расширить показания к их применению при СПЯ [62]. В некоторых исследованиях сообщалось о положительном влиянии арГПП-1 на увеличение частоты наступления беременности посредством ЭКО и частоту естественной беременности у пациенток с ожирением и СПЯ в результате снижения массы тела и нормализации менструального цикла [63, 64].

В международном клиническом протоколе по СПЯ (2023 г.) в дополнение к коррекции образа жизни названы препараты для фармакологической помощи пациенткам: лираглутид и семаглутид, а также орлистат [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПЯ имеет большое социальное и клиническое значение в связи со значительной распространенностью у женщин фертильного возраста и является одной из наиболее частых эндокринопатий. У каждой 10-й пациентки репродуктивного возраста встречается изучаемый синдром.

Необходимость дальнейшего изучения этиологических и патогенетических путей развития СПЯ определяется высокой социальной значимостью данного заболевания и отсутствием высокоэффективных и безопасных методов его лечения, позволяющих достичь стойкого эффекта в восстановлении регулярного овуляторного менструального цикла, фертильности и устранения симптомов гиперандрогении. В связи с тем, что СПЯ является полигенным эндокринным расстройством, в настоящее время коррекции поддаются только эпигенетические факторы.

При этом подход к лечению рассматриваемого синдрома должен быть персонализированным, учитывающим особенности нутритивного статуса каждой пациентки.

Суммируя проанализированные источники, можно сделать вывод, что диетотерапия и нутритивный статус могут оказывать существенное положительное влияние на маркеры СПЯ, способствуя нормализации метаболических нарушений, восстановлению овуляторной дисфункции, снижению продукции андрогенов.

Распространенность синдрома в мире подчеркивает важность многофакторного и комплексного подхода к его лечению, а также необходимость дальнейших поисков новых методов терапии синдрома поликистозных яичников.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания №123021300169-4 «Эпигенетические предикторы и метаболомная составляющая аменореи различного генеза у женщин репродуктивного возраста», 2023–2025 гг.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Синдром поликистозных яичников: Клинические рекомендации МЗ РФ. — Москва, 2023; 61 с. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr258_sindrom_polikistoznyh_yaichnikov.pdf?ysclid=lk45nttt4v463388066
2. Fauser BCJM, Tarlatzis, Fauser, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-47. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
3. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, et al. International PCOS Network. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;15:463. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463>
4. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057. <https://www.nature.com/articles/nrdp201657>
5. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, et al. Cardiometabolic Aspects of the Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33(5):812-841. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1003>
6. Chen W, Pang Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. *Metabolites.* 2021;11(12):869. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo11120869>
7. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
8. Zeng X, et al. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020;502:214-21. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898119321187>
9. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):371-395. doi: <https://doi.org/10.1159/000479371>
10. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
11. Ranjbaran J, Farimani M, Tavilani H, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and MMP9/NGAL complex activity in women with PCOS. *Reproduction.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-15-0340>
12. Xiao S, Li Y, Li T, et al. Evidence for Decreased Expression of ADAMTS-1 Associated With Impaired Oocyte Quality in PCOS Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E1015-E1021. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4177>
13. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
14. Zhang X, Zheng Y, Guo Y, Lai Z. The Effect of Low Carbohydrate Diet on Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:1-14. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4386401>
15. Paoli A, Mancin L, Giacomini MC, Bianco A, Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2020;18(1):104. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02277-0>
16. Barrea L, Arnone A, Annunziata G, et al. Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients.* 2019;11(10):2278. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11102278>
17. Foroozanfar F, Rafiei H, Samimi M, et al. The effects of dietary approaches to stop hypertension diet on weight loss, anti-Müllerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(1):51-58. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13333>
18. Che X, Chen Z, Liu M, Mo Z. Dietary Interventions: A Promising Treatment for Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Nutr Metab.* 2021;77(6):313-323. doi: <https://doi.org/10.1159/000519302>
19. Liang Z, Di N, Li L, Yang D. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(8):1727-1737. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01481-5>
20. Урсова Н.И. Решение проблемы нарушенного микробиоценоза у детей с синдромом раздраженного кишечника // *Фарматека.* — 2019. — Т. 26. — №1. — С. 70–76. [N.I. Ursova. Solving the problem of altered microbiocenosis in children with irritable bowel syndrome. *Farmateka.* 2019;26(2):70-76 (In Russ.).] doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.1.70-76>
21. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut Microbial Diversity in Women with Polycystic Ovary Syndrome Correlates with Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1502-11. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02153>
22. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A pilot study. *PLoS One.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168390>
23. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454>
24. Li Y, Tan Y, Xia G, Shuai J. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(4):522-538. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1951155>
25. Jamilian M, Mansury S, Bahmani F, Heidar Z, Amirani E, Asemi Z. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2018. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0457-1>
26. Abboud M, Rizk R, AlAnouti F, Papandreou D, Haidar S, Mahboub N. The Health Effects of Vitamin D and Probiotic Co-Supplementation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020;13(1):111. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13010111>
27. Shoaie T, Heidari-Beni M, Tehrani H, Feizi A, Esmailzadeh A, Askari G. Effects of probiotic supplementation on pancreatic β -cell function and c-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Prev Med.* 2015;6(1):27. doi: <https://doi.org/10.4103/2008-7802.153866>
28. Karamali M, Eghbalpour S, Rajabi S, et al. Effects of probiotic supplementation on hormonal profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Iran Med.* 2018. <http://journalaim.com/Article/aim-1912>
29. Zhang J, Sun Z, Jiang S, et al. Probiotic Bifidobacterium lactis V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the gut-brain axis // JASM (American society of microbiology). 2019;4(2):17-19. doi: <https://doi.org/10.1128/mssystem.00017-19>
30. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Opinion: Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.47>
31. Gholizadeh Shamasbi S, Dehgan P, Mohammad-Alizadeh Charandabi S, Aliasgarzadeh A, Mirghafourvand M. The effect of resistant dextrin as a prebiotic on metabolic parameters and androgen level in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized, triple-blind, controlled, clinical trial. *Eur J Nutr.* 2019. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1648-7>
32. Newgard CB. Interplay between Lipids and Branched-Chain Amino Acids in Development of Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2012;15(5):606-614. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.024>
33. Lumme J, Sebert S, Pesonen P, et al. Vitamin D Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Study. *Nutrients.* 2019;11(11):2831. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11112831>
34. Krul-Poel YHM, Koenders PP, Steegers-Theunissen RP, et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. Narayanan R, ed. *PLoS One.* 2018;13(12):e0204748. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204748>
35. He C, Lin Z, Robb S, Ezeamama A. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(6):4555-4577. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7064555>
36. Zhao J, Liu S, Wang Y, et al. Vitamin D improves in-vitro fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Minerva Med.* 2019;110(3). doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.18.05946-3>

37. Kuyucu Y, Çelik LS, Kendirlian Ö, Tap Ö, Mete UÖ. Investigation of the uterine structural changes in the experimental model with polycystic ovary syndrome and effects of vitamin D treatment: An ultrastructural and immunohistochemical study. *Reprod Biol.* 2018;18(1):53-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2018.01.002>
38. Guo S, Tal R, Jiang H, Yuan T, Liu Y. Vitamin D Supplementation Ameliorates Metabolic Dysfunction in Patients with PCOS: A Systematic Review of RCTs and Insight into the Underlying Mechanism. *Int J Endocrinol.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/7850816>
39. Miao C, Fang X, Chen Y, Zhang Q. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* February 2020. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8525>
40. Al-Bayyari N, Al-Domi H, Zayed F, Hailat R, Eaton A. Androgens and hirsutism score of overweight women with polycystic ovary syndrome improved after vitamin D treatment: A randomized placebo controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2021;40(3):870-878. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.024>
41. Ullah G, Jung P, Machaca K. Modeling Ca²⁺ signaling differentiation during oocyte maturation. *Cell Calcium.* 2007. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2007.01.010>
42. Firouzabadi R deghani, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhvat L, MohammadTaheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract.* 2012;18(2):85-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2012.01.005>
43. Bizzarri M, Monti N, Piombiarolo A, Angeloni A, Verna R. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15081875>
44. Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F. и др. Инозитол: от накопленных знаний к новациям (пер. О.А. Пустотиной). Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (7): 20–42. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-7-20-42>
45. Tagliaferri V, Romualdi D, Immediata V, et al. Metformin vs myoinositol: which is better in obese polycystic ovary syndrome patients? A randomized controlled crossover study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13304>
46. Emekçi Özay Ö, Özay AC, Çağlıyan E, Okyay RE, Güleklı B. Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled, randomized trial. *Gynecol Endocrinol.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1296127>
47. Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, Tonacchera M. A Combined Therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol Improves Endocrine Parameters and Insulin Resistance in PCOS Young Overweight Women. *Int J Endocrinol.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3204083>
48. Laganà AS, Rossetti P, Buscema M, et al. Metabolism and Ovarian Function in PCOS Women: A Therapeutic Approach with Inositols. *Int J Endocrinol.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/6306410>
49. Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Buccı F, Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(1):39-42. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1236078>
50. Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect.* 2017;6(8):647-658. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0243>
51. Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, Tonacchera M. A Combined Therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol Improves Endocrine Parameters and Insulin Resistance in PCOS Young Overweight Women. *Int J Endocrinol.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3204083>
52. Szczuko M, Hawryłkiewicz V, Kikut J, Drozd A. The implications of vitamin content in the plasma in reference to the parameters of carbohydrate metabolism and hormone and lipid profiles in PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;198:105570. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105570>
53. Badawy A, State O, El Gawad SSA, El Aziz OA. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: The missed link. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;131(1):68-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.10.015>
54. Kaya C, Cengiz SD, Satiroğlu H. Obesity and insulin resistance associated with lower plasma vitamin B 12 in PCOS. *Reprod Biomed Online.* 2009. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.06.005>
55. Kilicdag EB, Bagis T, Tarim E, et al. Administration of B-group vitamins reduces circulating homocysteine in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin: a randomized trial. *Hum Reprod.* 2005;20(6):1521-1528. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh825>
56. Lind MV, Lauritzen L, Kristensen M, Ross AB, Eriksen JN. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(1):29-42. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy234>
57. Jafari A, Gholizadeh E, Sadrmanesh O, et al. The effect of folic acid supplementation on body weight and body mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.11.020>
58. Yalle-Vásquez S, Osco-Rosales K, Nieto-Gutierrez W, Benites-Zapata V, Pérez-López FR, Alarcon-Ruiz CA. Vitamin E supplementation improves testosterone, glucose- and lipid-related metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2079629>
59. Heidari H, Hajhashemy Z, Saneei P. A meta-analysis of effects of vitamin E supplementation alone and in combination with omega-3 or magnesium on polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):19927. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24467-0>
60. Rahmani E, Samimi M, Ebrahimi FA, et al. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on gene expression of lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein, lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in patients with polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.09.008>
61. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740-756. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
62. Han Y, Li Y, He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(2):332-342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.017>
63. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Bokal EV. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2018. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0175>
64. Liu X, Zhang Y, Zheng SY, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13454>

Рукопись получена: 08.11.2023. Одобрена к публикации: 21.11.2023. Опубликовано online: 30.08.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Гасиева Дана Муратовна [Dana M. Gasieva clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0751-8749>; e-mail: gasiaeva99@mail.ru

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

Калашникова Марина Федоровна, д.м.н., профессор [Marina F. Kalashnikova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1282-2576>; eLibrary SPIN: 3777-4087; e-mail: marina_kalash@mail.ru

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н. [Fatima Kh. Dzgoeva, MD, Cand. Sci. (Med.)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>; SPIN-код: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

Алборова Елена Тамерлановна [Elena T. Alborova, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2086-2167>;
e-mail: alborova723@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Гасиева Д.М., Шереметьева Е.В., Калашникова М.Ф., Дзгоева Ф.Х., Алборова Е.Т. Синдром поликистозных яичников: новые и перспективные варианты лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 103-113. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13400>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gasieva DM, Sheremetyeva EV, Kalashnikova MF, Dzgoeva FK, Alborova ET. Polycystic ovary syndrome: new and promising treatment methods. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(4):103-113. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13400>

ОСОБЕННОСТИ ИСТИННОЙ ГИНЕКОМАСТИИ У ВЗРОСЛЫХ МУЖЧИН



© С.Х. Эристави^{1*}, Р.В. Роживанов¹, Л.В. Никанкина¹, Г.С. Колесникова¹, Е.Р. Роживанова¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Российский университет медицины, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. За последние годы существенно возросла обращаемость взрослых мужчин по поводу гинекомастии. Вызывает интерес изучение особенностей заболевания у этих пациентов.

ЦЕЛЬ. Установить основные характеристики остро возникшей гинекомастии у взрослых мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Сплошное одномоментное исследование, включившее 160 взрослых мужчин с остро возникшей гинекомастией, обратившихся в ГНЦ ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава РФ. У всех пациентов оценивали: состояние грудных желез, общий билирубин, печеночные трансаминазы, креатинин, мочевины, лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), эстрадиол, общий тестостерон, альфафетопротейн (АФП), хорионический гонадотропин (ХГ). Базовый уровень статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Обращаемость с гинекомастией увеличилась от 5,4% в 2020 г. до 14,4% в 2024 г. Опухолевые формы гинекомастии диагностировались редко: 1,2% (95% ДИ 0,0; 3,0) случаев. У 30% (95% ДИ 22,9; 37,1) мужчин гинекомастия была обусловлена приемом анаболических стероидов в целях атлетической стимуляции, у 11,2% (95% ДИ 6,4; 16,1) была гепатогенной, у 7,5% (95% ДИ 3,4; 11,6) — обусловленной повышением ГСПГ. 47,5% (95% ДИ 39,8; 55,2) составила эндокринная неопухолевая форма гинекомастии, обусловленная избытком массы тела с формированием изменений уровней половых гормонов. Для пациентов, принимавших анаболические стероиды, был характерен молодой возраст, а также снижение уровня ЛГ и повышение уровня тестостерона. Группа пациентов с повышенным ГСПГ не имела клинически значимых особенностей. Для мужчин из группы гепатогенной гинекомастии была характерна гиперэстрогения. Для пациентов из группы с изменениями уровней половых гормонов был характерен высокий индекс массы тела (ИМТ), а также либо повышение уровня эстрадиола, либо снижение уровня тестостерона или их сочетание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Число обращений взрослых мужчин с остро возникшей гинекомастией прогрессивно увеличивается. В обследованной выборке пациентов основными причинами гинекомастии являлись прием пациентами анаболических стероидов, нарушения функции печени и увеличение массы тела с формированием изменений уровней половых гормонов. Для пациентов, принимавших анаболические стероиды, было характерно медикаментозно обусловленное повышение уровней тестостерона и эстрадиола, что сопровождалось подавлением гонадотропной функции гипофиза. Повышение эстрадиола также было характерно для пациентов с гепатогенной формой гинекомастии и мужчин с избытком массы тела с формированием изменений уровней половых гормонов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гинекомастия; мужчины; взрослые.

FEATURES OF TRUE GYNecomASTIA IN ADULT MALES

© Saida Kh. Eristavi^{1*}, Roman V. Rozhivanov¹, Larisa V. Nikankina¹, Galina S. Kolesnikova¹, Ekaterina R. Rozhivanova¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

BACKGROUND: In recent years, the incidence of gynecomastia in adult men has increased significantly. It is of interest to study the specific features of the disease in these patients.

AIM: To identify the main characteristics of acute gynecomastia in adult men.

MATERIALS AND METHODS: A continuous one-stage study including 160 adult males with acute onset gynecomastia, who were he was treated in Endocrinology Research Centre, Moscow. Total bilirubin, hepatic transaminases, creatinine, urea, luteinizing hormone, prolactin, sex hormone binding globulin, estradiol, total testosterone, alpha-fetoprotein, chorionic gonadotropin and mammary gland condition were evaluated in all patients. Baseline significance threshold level of $p < 0.05$.

RESULTS: The incidence of gynecomastia increased from 5,4% in 2020 to 14,4% in 2024. Tumor forms of gynecomastia were rare, with 1,2% (95% CI 0,0; 3,0) of cases. In 30% (95% CI 22,9; 37,1) of men, gynecomastia was due to the intake of anabolic steroids for athletic stimulation. In 11,2% (95% CI 6,4; 16,1) of patients, gynecomastia was hepatogenic. In 7,5% (95% CI 3,4; 11,6), it was due to elevated sex hormone binding globulin. 47,5% (95% CI 39,8; 55,2) were endocrine non-tumorigenic form of gynecomastia due to excess body weight with formation of changes in sex hormone levels. The patients who took anabolic steroids were characterized by young age, as well as decreased luteinizing hormone levels and increased testosterone



levels. The group of patients with elevated sex hormone binding globulin had no clinically significant features. Men from the group of hepatogenic gynecomastia were characterized by hyperestrogenism. Patients in the group with altered sex hormone levels were characterized by high body mass index and either increased estradiol or decreased testosterone or a combination of both.

CONCLUSION: The number of adult male patients with acute gynecomastia is progressively increasing. In the examined sample of patients, the main causes of gynecomastia were patients taking anabolic steroids, liver dysfunction and weight gain with the formation of changes in sex hormone levels. Patients taking anabolic steroids were characterized by a drug-induced increase in testosterone and estradiol levels, which was accompanied by suppression of pituitary gonadotropic function. Estradiol elevation was also characteristic of patients with hepatogenic form of gynecomastia and men with excess body weight with formation of changes in sex hormone levels.

KEYWORDS: gynecomastia; men; adults.

ОБОСНОВАНИЕ

За последние годы существенно возросла обращаемость взрослых мужчин по поводу гинекомастии. Гинекомастия — доброкачественное увеличение грудных желез у мужчин, которое может быть физиологическим, патологическим или идиопатическим [1]. Физиологическая гинекомастия может развиваться в период полового созревания, и впоследствии пациентов как правило не беспокоит. Патологическая гинекомастия связана с различными эндокринными, генетическими нарушениями, системными заболеваниями, паранеопластическими процессами, или может быть ятрогенной [2]. В ряде случаев патологическая гинекомастия не связана с генетическими нарушениями и возникает остро у взрослых мужчин. Для таких форм гинекомастии чаще всего характерно нарушение баланса между эстрогенами и андрогенами или прямое воздействие лекарственного препарата на грудную железу [3, 4]. Учитывая возросшую обращаемость мужчин с соответствующими жалобами, а также отсутствие в литературе данных о характеристиках форм гинекомастии, не связанных с препубертатной и пубертатной патологиями, мы запланировали исследование для изучения особенностей остро возникших форм истинной гинекомастии у взрослых мужчин, не имеющих отягощений препубертатного и пубертатного анамнеза.

ЦЕЛЬ

Установить основные характеристики остро возникшей гинекомастии у взрослых мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Министерства здравоохранения РФ, Москва. Исследование выполнено в период с апреля по июль 2024 г.

Исследуемые популяции

Формирование групп проводилось из пациентов, обратившихся за медицинской помощью в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Министерства здравоохранения РФ.

Критерии включения: возраст старше 25 лет, мужской пол, остро возникшая истинная гинекомастия.

Критерии невключения: препубертатная или пубертатная гинекомастия, недееспособность.

Критерии исключения: отказ от выполнения программы исследования (все проводимые исследования являлись рутинными, однако у пациентов было право отказаться от них полностью или частично, и такие пациенты в исследование не включались).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка формировалась сплошным способом.

Дизайн исследования

Сплошное одномоментное исследование взрослых мужчин с остро возникшей истинной гинекомастией.

Методы

Физикальное обследование включало общий осмотр с определением характеристик оволосения, в том числе лобкового, типа телосложения, состояния грудных желез, а также оценку состояния наружных половых органов. У всех пациентов регистрировались следующие результаты обследования: общий билирубин, печеночные трансаминазы, креатинин, мочевины, лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин (а также биологически активный пролактин при выявлении гиперпролактинемии), глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), эстрадиол, общий тестостерон, альфафетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин (ХГ). Уровни общего тестостерона (референсный интервал (РИ) 12,0–28,2 нмоль/л), ЛГ (РИ 2,5–11,0 ЕД/л), эстрадиола (РИ 19,7–242,0 пмоль/л), пролактина (РИ 60–355, мЕд/л), ХГЧ (РИ менее 2,0 нг/мл) определялись методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на автоматическом анализаторе Vitros Eci 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics), ГСПГ (РИ 20,6–76,7 нмоль/л) на анализаторе Cobas 6000 (Roche) и АФП (РИ 0–6,4 МЕ/мл) на анализаторе Architect 2000 (Abbott). Концентрацию биохимических показателей сыворотки крови — аланинаминотрансферазы (АЛТ) (РИ 0–55 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (РИ 5–34 Ед/л), общего билирубина (РИ 3,4–20,5 мкмоль/л), креатинина (РИ 63–110 мкмоль/л), мочевины (РИ 3,5–7,2 ммоль/л) определяли на биохимическом анализаторе Architect 8000 (Abbott). Ультразвуковое исследование грудных желез выполнялось на аппарате Pro Focus 2202 (B-K Medical ApS, Denmark).

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам осуществлялся забор крови в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (Stat Soft Inc., США, версия 10.0). Сравнение по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йетса, по количественным — U тестом Манна-Уитни. Базовый пороговый уровень значимости $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони. Результаты исследований представлены в виде медиан параметров, интерквартильного отрезка для количественных признаков, а также абсолютных чисел и процентов для качественных признаков.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России (протокол №10 от 22.05.2024).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2020 по 2024 гг. обращаемость мужчин в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава РФ с жалобами на остро развившуюся истинную гинекомастию прогрессивно увеличивается, составляя 5,4% (20 из 371 впервые обратившихся пациентов) в 2020 г., 4,9% (23 из 468) в 2021 г., 6,5% (35 из 572) в 2022 г., 7,3% (38 из 522) в 2023 г., и 14,4% (42 из 292) в 2024 г., различия являются статистически

значимыми ($p < 0,001$ по сравнению 2024 г. и $p = 0,002$ по сравнению с 2023 г., χ^2 с поправкой Йетса, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0125$). Характеристики выборки пациентов представлены в табл. 1.

У пациентов обследованной выборки не было выявлено почечной недостаточности, и у никого не отмечалось повышенного уровня АФП. У одного из пациентов 27 лет (0,6% (95%ДИ 0,0; 1,8) случаев) гинекомастия была обусловлена наличием семиномы с гиперпродукцией ХГ. Кроме повышения ХГ, у него были выявлены гиперандрогения и гиперэстрогения. Еще у одного пациента 38 лет гинекомастия была обусловлена гиперпролактинемией вследствие пролактиномы (0,6% (95% ДИ 0,0; 1,8) случаев) с гипогонадизмом. Кроме того, гиперпролактинемия обусловила еще 2 случая гинекомастии (1,2% (95% ДИ 0,0; 3,0)), однако сама она являлась ятрогенной и была связана с приемом амитриптилина в одном случае и пароксетина в другом. У этих пациентов гиперпролактинемия сопровождалась нормальным уровнем тестостерона и эстрадиола. Еще в двух случаях медикаментозной гинекомастии (1,2% (95% ДИ 0,0; 3,0)) она была вызвана приемом дигоксина и нифедипина. У этих пациентов были выявлены нормальные показатели тестостерона и эстрадиола. Самой многочисленной группой (48 мужчин, 30% (95% ДИ 22,9; 37,1)) медикаментозной гинекомастии являлись пациенты, принимавшие разные препараты анаболических стероидов в целях атлетической стимуляции. Результаты обследования представлены в таблице 2. Итого число случаев гинекомастии, обусловленных эндокринно-активными опухолями, составило 2 случая (1,2% (95% ДИ 0,0; 3,0)), а медикаментозными причинами — 52 случая (32,5% (95% ДИ 25,2; 39,8)).

Таблица 1. Характеристики выборки (n=160)

Показатель	Значение
Возраст, лет	32 [29; 37]
ИМТ, кг/м ²	27,3 [24,8; 28,9]
Степень гинекомастии справа	2 [2; 3]
Степень гинекомастии слева	2 [2; 3]
Длительность с дебюта, нед.	11 [9; 14]
Общий билирубин, мкмоль/л	13,9 [10,4; 17,1]
АСТ, ЕД/мл	27 [22; 30]
АЛТ, ЕД/мл	27 [19; 38]
Креатинин, мкмоль/л	6 [69; 84]
Мочевина, ммоль/л	4,9 [4,3; 5,8]
ЛГ, ЕД/л	3,3 [1,7; 4,4]
Пролактин, мЕд/л	289 [185,5; 340]
ГСПГ, нмоль/л	33,5 [24,9; 51,2]
Эстрадиол, пмоль/л	105,2 [75,6; 281,2]
Общий тестостерон, нмоль/л	16,3 [12,2; 37]
АФП, МЕ/мл	1,4 [1; 2,1]
ХГ, нмоль/л	0 [0; 0]

Примечание: Ме [25%; 75%].

Таблица 2. Результаты обследования мужчин в зависимости от причин гинекомастии

Показатель	1. Прием анаболических стероидов, n=48	2. Повышение уровня ГСПГ, n=12	3. Гепатопатия, n=18	4. Изменения половых гормонов, n=76	p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 2-3	p 2-4	p 3-4
Возраст, лет	28 [27; 30]	39 [37; 42]	37 [31; 44]	33 [31; 37]	0,0000	0,0000	0,0000	0,539	0,003	0,098
ИМТ, кг/м ²	24,8 [23,6; 27,4]	27,5 [26,2; 28,0]	24,4 [23,5; 24,8]	28,7 [27,5; 30,5]	0,011	0,052	0,0000	0,0002	0,002	0,0000
Степень гинекомастии справа	2 [2; 3]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	0,624	0,767	0,807	0,815	0,692	0,889
Степень гинекомастии слева	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	0,691	0,449	0,179	0,815	0,605	0,762
Длительность с дебюта, нед.	9 [8; 12]	12 [9; 14]	11 [9; 12]	13 [10; 15]	0,202	0,121	0,0000	0,750	0,165	0,034
Общий билирубин, мкмоль/л	15,4 [13,5; 17,2]	8,6 [7,8; 12,7]	25,5 [18,1; 28,6]	12 [8,4; 16,1]	0,001	0,0000	0,0000	0,0000	0,255	0,0000
АСТ, ЕД/мл	27 [24; 47]	18 [14; 26]	45 [37; 115]	25 [21; 28]	0,0001	0,001	0,001	0,0000	0,007	0,0000
АЛТ, ЕД/мл	26 [18; 47]	24 [19; 38]	45 [25; 98]	27 [18; 32]	0,963	0,012	0,799	0,049	0,883	0,007
ЛГ, ЕД/л	1,1 [0,4; 1,5]	3,8 [3,1; 4,6]	4,1 [3,5; 4,9]	4,1 [3,1; 4,8]	0,0000	0,0000	0,0000	0,471	0,580	0,751
Пролактин, мЕд/л	320 [220; 384]	301 [287; 336]	314 [296; 342]	187 [145; 294]	0,598	0,936	0,0000	0,421	0,002	0,0000
ГСПГ, нмоль/л	40,5 [27,9; 72,7]	89,2 [83,2; 95,2]	37,7 [25,2; 48,1]	28,3 [22,7; 37,7]	0,0000	0,476	0,0002	0,0000	0,0000	0,066
Эстрадиол, пмоль/л	94,1 [75,5; 276,6]	38,1 [32,7; 45,2]	274,3 [96,1; 286,4]	157,4 [94,9; 293,8]	0,0000	0,119	0,015	0,0001	0,0000	0,977
Общий тестостерон, нмоль/л	38,4 [37,5; 40,6]	13,4 [12,5; 18,3]	16,5 [11,3; 19,0]	12,9 [10,7; 15,0]	0,0000	0,0000	0,0000	1,000	0,099	0,080

Примечание: Me [25%; 75%], U тест Манна-Уитни, проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,00064$.

У 18 мужчин (11,2% (95% ДИ 6,4; 16,1)) гинекомастия являлась гепатогенной. У двух из них в анамнезе присутствовали токсические повреждения печени, еще у четырех — гепатит, у 8 — синдром Жильбера и у четырех особенностей анамнеза выявлено не было, но их гинекомастия с уверенностью может считаться гепатогенной, так как отмечались либо повышение билирубина, либо печеночных трансаминаз, либо их сочетание, а также повышение эстрадиола (табл. 2).

У 12 пациентов (7,5% (95% ДИ 3,4; 11,6)) гинекомастия была обусловлена повышением ГСПГ (табл. 2). Особенности анамнеза пациентов с повышенным ГСПГ установлено не было. Так как у этих пациентов не было иных причин для развития гинекомастии, кроме повышения ГСПГ, а ГСПГ вырабатывается печенью, то, по нашему мнению, такую гинекомастию следует считать гепатогенной. Итого в нашей выборке представлено

30 случаев гепатогенной гинекомастии (18,7% (95% ДИ 12,7; 24,8)).

Оставшиеся 76 случаев (47,5% (95% ДИ 39,8; 55,2)) составила эндокринная неопухоловая форма гинекомастии, обусловленная избытком массы тела с формированием изменений уровней половых гормонов (табл. 2).

При сравнении групп пациентов с гинекомастией, обусловленной разными причинами, было установлено, что для мужчин, принимавших анаболические стероиды, был характерен статистически значимо меньший возраст, а также снижение уровня ЛГ и повышение уровня тестостерона. Иные выявленные статистически значимые различия этой группы с другими не являлись клинически значимыми, так как исследуемые уровни показателей соответствовали нормальным значениям, за исключением эстрадиола, который был статистически значимо выше по сравнению с группой повышенного

ГСПГ. Группа пациентов с повышенным ГСПГ не имела клинически значимых особенностей, за исключением самого уровня ГСПГ, но он и являлся критерием деления на группы. Для мужчин из группы гепатогенной гинекомастии было характерно статистически значимое повышение уровня билирубина и печеночных трансаминаз, что логично, так как эти признаки являлись критерием деления на группы. Кроме этого, для этой группы был характерен статистически значимо более высокий уровень эстрадиола по сравнению с мужчинами из группы с повышенным ГСПГ. Для пациентов из группы с изменениями уровней половых гормонов был характерен статистически значимо более высокий ИМТ по сравнению с мужчинами, принимавшими анаболические стероиды и пациентами с гепатогенной гинекомастией, а также статистически значимо более высокий уровень эстрадиола по сравнению с мужчинами из группы с повышенным ГСПГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Учитывая, что выборка пациентов была сформирована исключительно в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии, распространенность и структура гинекомастии в других выборках может отличаться.

Сопоставление с другими публикациями

Известно, что ведущую роль в развитии грудных желез занимают половые гормоны и пролактин. Поскольку у мужчин существует баланс между эстрогенами и андрогенами, любое патологическое состояние или прием лекарств, которые увеличивают уровень циркулирующих эстрогенов или уменьшают уровень циркулирующих андрогенов, может вызвать гинекомастию. Хотя пролактин не имеет ведущей роли в развитии гинекомастии и она редко выявляется при гиперпролактинемии, тем не менее он может стимулировать пролиферацию эпителиальных клеток грудной железы у мужчин при наличии локальной высокой чувствительности к эстрогенам [5]. Это подтверждают результаты нашего исследования, продемонстрировавшего всего три случая гиперпролактинемии: два — на фоне приема антидепрессантов и один — вследствие пролактиномы, сочетанной с дефицитом тестостерона. В некоторых работах авторы описывают роль рецепторов ХГ в тканях грудной железы у мужчин в развитии гинекомастии [6]. Возможно, этим фактом была обусловлена гинекомастия у мужчины с семиномой, но все-таки более вероятно, что в случае нашего пациента гинекомастия развилась не вследствие прямого действия ХГ на грудную железу, а опосредованного его действия через гиперандрогению, а далее гиперэстрогению [7].

Установлено, что около 20% гинекомастии вызвано лекарствами или экзогенными химическими веществами [8]. В нашей работе гинекомастия была обусловлена медикаментозными причинами у 32,5% (95% ДИ 25,2; 39,8) мужчин. Например, один из наших пациентов получал терапию дигоксидом, в отношении которого известно, что он способен связываться с рецепторами эстрогена [9]. Но наиболее многочисленной группой медикаментозной гинекомастии были мужчины, при-

мавшие анаболические стероиды. Эти результаты сопоставимы с данными других исследователей. Появление гинекомастии широко описано у бодибилдеров и спортсменов после введения ароматизирующихся андрогенов (анаболических стероидов) [10]. Применение анаболических стероидов приводит к подавлению выработки ЛГ, что помогает распознавать таких пациентов [11].

Данных по распространенности гепатогенной гинекомастии в литературе не представлено, что связано с разной интерпретацией патогенеза. Так, некоторые авторы не относят гинекомастию к гепатогенной даже при циррозе печени, а объясняют ее патогенез не гепатопатией как таковой, а повышением уровнем ГСПГ, который связывает тестостерон более активно (что приводит к снижению его биологически активной свободной фракции, нарушая андрогенный/эстрогенный баланс), чем эстрадиол, приводя к гинекомастии [12]. Другие авторы подтверждают роль гепатопатии в нарушении метаболизма активации и инактивации эстрогенов в печени [13]. Таким образом, хотя связь гинекомастии с заболеваниями печени очевидна, текущие данные по патогенезу противоречивы, и точный механизм остается неясным.

Отдельный интерес вызывает многочисленная группа пациентов с эндокринной неопухоловой формой гинекомастии, обусловленной избытком массы тела с формированием изменений уровней половых гормонов. Известно, что повышенная выработка лептина при ожирении может стимулировать активность ароматазы в жировой ткани, рост эпителиальных клеток в грудной железе и повышать чувствительность эпителиальных клеток к эстрогену [14]. Повышение активности ароматазы в жировой ткани может быть и не связанным с лептином, а быть генетически обусловленным [15]. Кроме того, как на фоне ожирения, так и без такового, у мужчины может встречаться гипогонадизм, для которого характерно снижение уровня тестостерона и, следовательно, изменение баланса в сторону увеличения действия эстрогенов [16]. Подобные признаки наблюдались у 47,5% (95% ДИ 39,8; 55,2) обследованных нами мужчин. Так как описанные патологические изменения потенциально обратимы [17], эти мужчины могут рассматриваться как кандидаты на медикаментозное лечение.

Клиническая значимость результатов

Подавление уровня ЛГ может являться маркером, позволяющим выявить воздействие анаболических стероидов у мужчин с высоким андрогенным статусом, которые отрицают медикаментозную атлетическую стимуляцию. Выявление группы мужчин с избытком массы тела и изменениями уровней половых гормонов позволяет рассматривать их как кандидатов на медикаментозную терапию как эндокринных нарушений, так и гинекомастии.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются возможные проблемы с репрезентативностью выборки в отношении общей популяции (указаны в соответствующем разделе).

Направления дальнейших исследований

В продолжение проведенного исследования планируется изучить методы коррекции остро возникшей истинной гинекомастии у взрослых мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Число обращений взрослых мужчин с остро возникшей гинекомастией прогрессивно увеличивается. В обследованной выборке основными причинами гинекомастии являлись прием пациентами анаболических стероидов, нарушения функции печени и увеличение массы тела с формированием изменений уровней половых гормонов. Для пациентов, принимавших анаболические стероиды, было характерно медикаментозно обусловленное повышение уровней тестостерона и эстрадиола, что сопровождалось подавлением гонадотропной функции гипофиза. Повышение эстрадиола также было характерно для пациентов с гепатогенной формой гинекомастии и мужчин с избытком массы

тела с формированием изменений уровней половых гормонов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности. Авторы выражают искреннюю благодарность пациентам, принявшим участие в проведении исследования.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology E-Book. In: *Elsevier Health Sciences*. 2017:P489–490
- Яшина Ю.Н., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе гинекомастии // Андрология и генитальная хирургия. — 2014. — №3. - С. 8-15. Yashina YN, Rozhivanov RV, Kurbatov DG Modern views on the epidemiology, etiology and pathogenesis of gynecomastia. *Andrology and Genital Surgery*. 2014;15(3):8-15. doi: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2014-3-8-15>
- Basaria S, Dobs AS. Endocrine causes of gynecomastia in men. *UpToDate*. 2023.
- Sethi MK, Singhal P, Gupta NP. Gynecomastia: An overview of the etiology, diagnosis, and treatment. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016;20(2):171–177
- Carlson HE, Kane P, Lei ZM, Li X, Rao C V. Presence of Luteinizing Hormone/Human Chorionic Gonadotropin Receptors in Male Breast Tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4119–4123. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031882>
- Nordt CA, DiVasta AD. Gynecomastia in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(4):375–382. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328306a07c>
- Swerdloff RS, Ng JC. *Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment*; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279105/>
- Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-Induced Gynecomastia. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2012;32(12):1123–1140. doi: <https://doi.org/10.1002/phar.1138>
- Rifka SM, Pita JC, Vigersky RA, Wilson YA, Lynn Loriaux D. Interaction of digitalis and spironolactone with human sex steroid receptors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-46-2-338>
- Calzada L, Torres-Calleja J, Martinez JM, Pedrón N. Measurement of androgen and estrogen receptors in breast tissue from subjects with anabolic steroid-dependent gynecomastia. *Life Sci*. 2001. doi: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01227-9](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01227-9)
- Christou MA, Christou PA, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G, Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0709-z>
- Bahnsen M, Gluud C, Johnsen SG. Pituitary-testicular Function in Patients with Alcoholic Cirrhosis of the Liver. *European Journal of Clinical Investigation*. 1981;11:473–479 doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1981.tb02016.x>
- Валеева Ф.В., Шарипова Ю.У., Газизова Г.Р., Петунина Н.А. Гинекомастия у мужчин: причины, диагностика, лечение // *Эффективная фармакотерапия*. — 2023. — Т. 19. — №52. — С. 30–39. Valeyeva FV, Sharipova YU, Gazizova GR, Petunina NA Gynecomastia in men: Causes, Diagnosis, Treatment. *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(52):30–39. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-52-30-39>
- Dundar B, Dundar N, Erci T, et al. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(10):929–34. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2005.18.10.929>
- Stárka L, Hill M, Pospíšilová H, Dušková M. Estradiol, obesity and hypogonadism. *Physiol Res*. 2020;69(2):S273–S278. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934510>
- Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocr Relat Cancer*. 1999;6(2):315–24. doi: <https://doi.org/10.1677/erc.0.0060315>
- Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):1067–1075

Рукопись получена: 01.07.2024. Одобрена к публикации: 19.07.2024. Опубликовано online: 30.08.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Эристави Саида Хачимовна [Saida Kh. Eristavi, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5645-9836>; SPIN-код: 3254-1703; e-mail: eristaavi@gmail.com.

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; SPIN-код: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

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

Колесникова Галина Сергеевна, д.б.н. [Galina S. Kolesnikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-2171>; SPIN-код: 7716-9680; e-mail: Kolesnikova.Galina@endocrincentr.ru

Роживанова Екатерина Романовна [Ekaterina R. Rozhivanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; SPIN-код: 4459-1159; e-mail: erozhivanova@mail.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Эристави С.Х., Роживанов Р.В., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Особенности истинной гинекомастии у взрослых мужчин // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №4. — С. 104-120. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13491>

TO CITE THIS ARTICLE:

Eristavi SK, Rozhivanov RV, Nikankina LV, Kolesnikova GS, Rozhivanova ER, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Features of true gynecomastia in adult males. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(4):104-120. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13491>