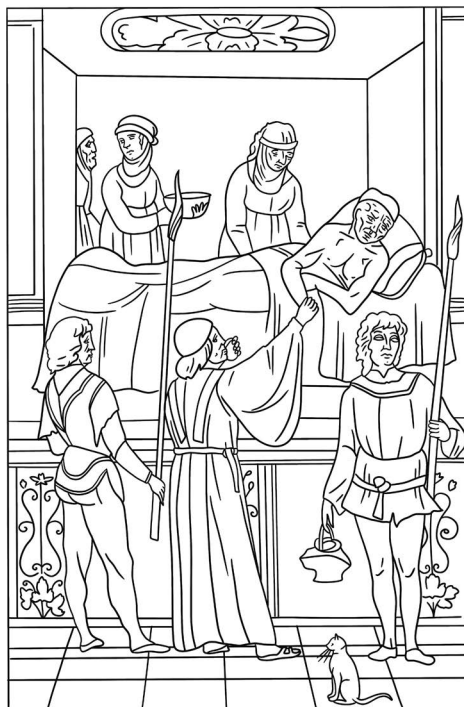


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)  
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—  
10.2021

CONSILIUM  
MEDICUM

«Терапевтический архив» –  
научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал.  
Выходит 12 раз в год.  
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных  
базах данных и информационно-справочных  
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current  
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian  
Science Citation Index – RSCI), Web of Science  
Core Collection (Science Citation Index Expanded),  
MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef,  
DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's  
Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии  
(ВАК) Министерства образования и науки РФ  
журнал «Терапевтический архив» включен  
в Перечень ведущих рецензируемых научных  
журналов и изданий, выпускаемых в Российской  
Федерации, в которых рекомендована публика-  
ция основных результатов диссертационных ис-  
следований на соискание ученых степеней док-  
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»  
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

[j.agafonova@omnidocor.ru](mailto:j.agafonova@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

[n.lazareva@omnidocor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocor.ru)

Адрес редакции: 125252, Россия,  
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:

[e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru](mailto:e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru)

+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Точка зрения авторов мож-  
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-  
ции принимаются только статьи, подготовленные  
в соответствии с правилами для авторов. Направляя  
статью в редакцию, авторы принимают условия до-  
говора публичной оферты. С правилами для авторов  
и договором публичной оферты можно ознакомиться  
на сайте: [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru). Полное или частичное вос-  
произведение материалов, опубликованных в жур-  
нале, допускается только с письменного разрешения  
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»  
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 25.10.2021  
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.  
Свободная цена

Адрес типографии:  
ООО «Тверской Печатный Двор»  
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

10.2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН  
«Терапевтический архив»  
награжден медалью  
С.П. Боткина



На XIII Международной  
профессиональной выставке «Пресса»  
журнал удостоен Знака отличия  
«Золотой фонд прессы»

## Вопросы эндокринологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОЙСЕЕВ, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),

В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва),

В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток), Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск),

А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),

К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания),

R. KREUTZ (Берлин, Германия), M. LEJA (Рига, Латвия),

K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

**“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)**

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.  
Published 12 times a year.  
Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

**By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russia Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.**

**Founder: Terapevt 92**

**Publisher: Consilium Medicum**  
**Publisher’s address: P.O. box 106,**  
**Moscow, Russia**

**CONSILIUM  
MEDICUM**

**Sales Department:**

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)  
[i.agafonova@omnidocor.ru](mailto:i.agafonova@omnidocor.ru)

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)  
[n.lazareva@omnidocor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocor.ru)

**Editorial Office address:**  
**13k1 Alabiana st., Moscow, Russia**

**For publications:**  
[e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru](mailto:e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru). Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

**Catalogue “Pressa Rossii”**  
**43069 for individual subscribers**

**Signed to print: 25.10.2021**  
**Format 60×90 1/8. The total circulation**  
**is 10 000 copies.**  
**Free price**

**Printing House:**  
**Tverskoi Pechatnyi Dvor**  
**82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia**

# TERAPEVTICHESKII ARKHIV

**VOLUME 93**

**10.2021**

**MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL**



*“Therapeutic Archive” was awarded the S.P. Botkin Medal by Presidium of the RAMS*



*At the XIII International professional exhibition “Press”, the Journal was awarded the “The Golden Fund of the Press” Badge of Distinction*

## Issues of endocrinology

### EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS**

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.I. CHAZOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

### EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), L.P. MENDELEEVA (Moscow),

V.A. NEVZOROVA (Vladivostok), Yu.P. NIKITIN (Novosibirsk),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

A.I. SINOPALNIKOV (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), A.V. STARODUBOVA (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain),

R. KREUTZ (Berlin, Germany), M. LEJA (Riga, Latvia),

K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**Н.Г. Мокрышева, А.К. Еремкина, Е.В. Ковалева,  
Ю.А. Крупинова, О.К. Вукولوва**

Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**И.И. Ларина, А.С. Северина, И.С. Маганева,  
А.Р. Айнетдинова, А.К. Еремкина, А.О. Гаврилова,  
М.Ш. Шамхалова, И.В. Дмитриев, А.В. Пинчук,  
М.В. Шестакова**

Конечные продукты гликирования и окислительный стресс как основа метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа после успешной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

**Ю.Э. Азарова, Е.Ю. Клесова, А.В. Полоников**

Полиморфные варианты гена глутатионредуктазы – новые генетические маркеры предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа

**О.О. Голоунина, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Е.И. Марова,  
М.Ю. Пикун, П.М. Хандаева, С.Д. Арапова,  
Л.К. Дзеранова, Н.С. Кузнецов, В.В. Фадеев,  
Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов**

Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации

**М.М. Танащян, Е.В. Суркова, К.В. Антонова, О.В. Лагода,  
А.В. Наминов, Е.С. Бердникович, П.А. Федин,  
И.И. Титкова**

Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

**Д.А. Димитрова, И.А. Михайлов, К.Ю. Токарев,  
М.С. Мичурова, А.М. Горбачева, Н.В. Данилова,  
П.Г. Мальков, В.Ю. Калашников**

Оценка экспрессии лептина и рецептора лептина в атеросклеротических бляшках у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

**Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, С.Н. Переходов,  
М.Б. Анциферов, О.Ш. Ойноткинова**

Ретроспективный анализ клинических исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой антигипертензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии

**И.А. Скляник, М.В. Шестакова**

Прогностические факторы нормализации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при применении лираглутида в дозе 3,0 мг в сутки

**Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Е.А. Пигарова,  
Л.Я. Рожинская, Т.Л. Каронова, Е.А. Трошина**

Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**О.В. Максимова, В.Г. Чобитко**

Гипотиреоидная кома. Клиническое наблюдение

## EDITORIAL ARTICLE

**1149 Natalia G. Mokrysheva, Anna K. Eremkina,  
Elena V. Kovaleva, Julia A. Krupinova, Olga K. Vikulova**  
Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism

## ORIGINAL ARTICLES

**1155 Irina I. Larina, Anastasia S. Severina, Irina S. Maganeva,  
Alina R. Ainetdinova, Anna K. Eremkina,  
Alina O. Gavrilova, Minara S. Shamhalova,  
Ilya V. Dmitriev, Aleksey V. Pinchuk,  
Marina V. Shestakova**

Advanced glycation end products and oxidative stress as a basis for metabolic abnormalities in patients with type 1 diabetes after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation

**1164 Iuliia E. Azarova, Elena Yu. Klysova, Alexey V. Polonikov**  
Polymorphic variants of glutathione reductase – new genetic markers of predisposition to type 2 diabetes mellitus

**1171 Olga O. Golounina, Zhanna E. Belaya, Liudmila Ya. Rozhinskaya,  
Evgeniya I. Marova, Michail Yu. Pikunov,  
Patimat M. Khandaeva, Svetlana D. Arapova,  
Larisa K. Dzeranova, Nikolai S. Kuznetsov, Valentin V. Fadeev,  
Galina A. Melnichenko, Ivan I. Dedov**  
Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization

**1179 Marine M. Tanashyan, Elena V. Surkova,  
Kseniia V. Antonova, Olga V. Lagoda,  
Alexander V. Naminov, Elena S. Berdnikovich,  
Pavel A. Fedin, Irina I. Titkova**  
Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases

**1186 Diana A. Dimitrova, Ilya A. Mikhailov,  
Konstantin Yu. Tokarev, Marina S. Michurova,  
Anna M. Gorbacheva, Natalia V. Danilova,  
Pavel G. Malkov, Viktor Yu. Kalashnikov**  
Leptin and leptin receptor evaluation in atherosclerotic plaques in patients with type 2 diabetes mellitus

**1193 Tatiana Yu. Demidova, Kristina G. Lobanova,  
Sergey N. Perekhodov, Michail B. Antsiferov,  
Olga Sh. Oynotkinova**  
Retrospective analysis of clinical outcomes of patients with COVID-19 depending on receiving antihypertensive, lipid-lowering and antihypertensive therapy

**1203 Igor A. Sklyanik, Marina V. Shestakova**  
Prognostic factors for the carbohydrate metabolism normalization in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity using liraglutide 3.0 mg per day

**1209 Lyudmila A. Suplotova, Valeria A. Avdeeva,  
Ekaterina A. Pigarova, Liudmila Ya. Rozhinskaya,  
Tatiana L. Karonova, Ekaterina A. Troshina**  
The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation

## CASE REPORTS

**1217 Olga V. Maksimova, Viktoriia G. Chobitko**  
Myxedema coma. Case report

## ОБОЗРЫ

## REVIEWS

*Г.Е. Рунова, О.О. Голоунина, И.В. Глинка, В.В. Фадеев*  
Первичный гиперпаратиреоз и дефицит витамина D

**1221** *Gyuzel E. Runova, Olga O. Golounina, Irina V. Glinkina, Valentin V. Fadeev*  
Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency

*И.С. Маганева, А.М. Горбачева, Е.Е. Бибик, Е.А. Абойшева, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева*  
Минеральный обмен и COVID-19: есть ли связь?

**1227** *Irina S. Maganeva, Anna M. Gorbacheva, Ekaterina E. Bibik, Elizaveta A. Aboisheva, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva*  
Mineral metabolism and COVID-19: is there a connection?

*О.Я. Лещенко*  
Гиперпролактинемия в период постменопаузы: версии и контраверсии

**1234** *Olga Ya. Leshchenko*  
Hyperprolactinemia in the postmenopause: versions and contraversions

*М.Ю. Максимова, А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина*  
Профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий с точки зрения невролога. Стандарты и реальная клиническая практика

**1240** *Marina Yu. Maksimova, Andrei V. Fonyakin, Liudmila A. Geraskina*  
Prevention of ischemic stroke in atrial fibrillation from the point of view of a neurologist. Standards and real clinical practice

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

## HISTORY OF MEDICINE

*И.Н. Бобкова, Е.С. Камышова, Н.В. Чеботарева*  
Проба Реберга–Тареева в оценке скорости клубочковой фильтрации

**1246** *Irina N. Bobkova, Elena S. Kamyshova, Natalia V. Chebotareva*  
The Rehberg–Tareev test in assessing the glomerular filtration rate

## СОБЫТИЕ

## EVENT

Юбилей академика РАН, профессора Ирины Евгеньевны Чазовой

**1249** Anniversary of the Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Irina E. Chazova





# Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза

Н.Г. Мокрышева, А.К. Еремкина, Е.В. Ковалева<sup>✉</sup>, Ю.А. Крупинова, О.К. Викулова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Околощитовидные железы (в литературе также используются термины «паращитовидные», «паратиреоидные» железы) являются важнейшими регуляторами минерального обмена. История открытия околощитовидных желез началась лишь в 1880 г. и включала в себя длительный период определения их роли в организме человека. Даже сам термин «околощитовидные железы» отражает первоначальное ошибочное представление о них как о недоразвитых частях щитовидной железы. В настоящее время накоплено большое количество знаний о роли данной эндокринной железы в жизнедеятельности человеческого организма, описаны основные патологические состояния, развивающиеся при ее неправильной работе: первичный, вторичный, третичный гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз. В статье суммированы данные об основных патологиях фосфорно-кальциевого обмена, представлены результаты ведения профильных баз данных пациентов с первичным гиперпаратиреозом и гипопаратиреозом, а также отражены основные тенденции в изменении структуры заболеваемости в мире и Российской Федерации.

**Ключевые слова:** околощитовидные железы, гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз, витамин D, остеопороз, патологические переломы  
**Для цитирования:** Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В., Крупинова Ю.А., Викулова О.К. Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1149–1154. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201109

EDITORIAL

## Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism

Natalia G. Mokrysheva, Anna K. Eremkina, Elena V. Kovaleva<sup>✉</sup>, Julia A. Krupinova, Olga K. Vikulova

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

## Abstract

The parathyroid glands are the most important regulators of mineral metabolism. The parathyroid glands were first discovered only in 1880 and their function went the long way unrecognized. Even the term "parathyroid gland" itself speaks of the initial misconception of it as an underdeveloped part of the thyroid. To date, there is a large amount of data regarding the role of this endocrine gland in the human body and the significant changes associated with their dysfunction, including such widespread diseases such primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism, hypoparathyroidism. This review covers the problem of the main disturbances in calcium-phosphorus metabolism, presents the results of databases of patients with primary hyperparathyroidism and hypoparathyroidism, as well as current epidemiological trends in Russia and in the world.

**Keywords:** parathyroid gland, hyperparathyroidism, hypoparathyroidism, vitamin D, osteoporosis, low-trauma fractures

**For citation:** Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV, Krupinova JA, Vikulova OK. Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (10): 1149–1154. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201109

## История открытия и осознание важности околощитовидных желез

Околощитовидные железы (ОЩЖ) – железы внутренней секреции, являющиеся важнейшими гуморальными регуляторами обмена кальция и фосфора в организме. Их размеры в норме достигают 3–6 мм в длину и 2–4 мм в ширину, средний вес одной железы, как правило, не превышает 31 мг для мужчин и 30 мг для женщин. В большинстве случаев у человека имеется две пары желез – верхние и нижние, хотя встречаются и случаи наличия большего количества ОЩЖ [1, 2].

ОЩЖ – последний из открытых жизненно важных эндокринных органов у человека. Впервые железа

была обнаружена в 1849 г. куратором Лондонского музея естествознания Ричардом Оуэном (**рис. 1**) при выполнении аутопсии носорога, но эра серьезного изучения ОЩЖ наступила лишь в начале XX в. В 1909 г. появилась возможность лабораторного определения сывороточного кальция, что наконец позволило установить прямую пропорциональную зависимость между ним и ОЩЖ [3].

Паратгормон (ПТГ) – одноцепочечный полипептид, вырабатываемый в ОЩЖ. В течение длительного времени ПТГ рассматривался исключительно как регулятор кальциевого гомеостаза. Наиболее изученными мишенями для его действия оставались костная и почечная ткань, патологические изменения в которых под действием избыточной

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ковалева Елена Владимировна** – науч. сотр. отд. эпидемиологии эндокринопатий, отд-ния патологии околощитовидных желез. Тел.: +7(915)074-64-46; e-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9258-2591

**Мокрышева Наталья Георгиевна** – чл.-кор. РАН, проф. РАН, д-р мед. наук, дир. ORCID: 0000-0002-9717-9742

**Еремкина Анна Константиновна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., и.о. зав. отд-нием патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0001-6667-062X

**Крупинова Юлия Александровна** – науч. сотр. отд-ния патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0001-7963-5022

**Викулова Ольга Константиновна** – канд. мед. наук, доц., зав. отд. эпидемиологии эндокринопатий. ORCID: 0000-0003-0571-8882

✉ **Elena V. Kovaleva.** E-mail: elen.v.kovaleva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9258-2591

**Natalia G. Mokrysheva.** ORCID: 0000-0002-9717-9742

**Anna K. Eremkina.** ORCID: 0000-0001-6667-062X

**Julia A. Krupinova.** ORCID: 0000-0001-7963-5022

**Olga K. Vikulova.** ORCID: 0000-0003-0571-8882

секреции гормона описывались в многочисленных фундаментальных и клинических работах. Только в последние десятилетия стало понятно, что наряду с «классическими» существуют и другие, «неклассические», клетки-мишени, в том числе эритроциты, лимфоциты, гепатоциты, гладкомышечные клетки, кардиомиоциты, в которых обнаружены специфические рецепторы PTH<sup>1</sup>-R. Многогранность и сложность влияния ПТГ на сердечно-сосудистую систему подтверждаются данными, свидетельствующими о наличии двунаправленной связи между ПТГ и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, активации гипертрофических процессов в кардиомиоцитах, ионотропных эффектах гормона [4]. Большой интерес представляет изучение взаимосвязи фосфорно-кальциевого обмена с углеводным и жировым, в том числе при формировании метаболического синдрома и сахарного диабета [5].

Учитывая широкий спектр эффектов ПТГ, интерес к ОЩЖ и их патологическим изменениям не ограничивается только сообществом эндокринологов, но и привлекает врачей других специальностей. Таким образом, повышение уровня информированности врачей по данной проблеме – необходимая основа для улучшения качества оказания медицинской помощи с целью предотвращения инвалидизации и повышения качества жизни пациентов.

### Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – эндокринное заболевание, обусловленное избыточной секрецией ПТГ вследствие опухолевого поражения ОЩЖ или их гиперплазии, характеризующееся нарушением фосфорно-кальциевого обмена и вовлечением в патологический процесс различных систем организма, что сопровождается снижением работоспособности и повышением риска преждевременной смерти пациентов.

Распространенность ПГПТ в общей популяции составляет в среднем около 0,86–1% [6]. За последние десятилетия отмечено резкое повышение уровня заболеваемости ПГПТ, в основном за счет выявления мягких форм заболевания, что прежде всего обусловлено совершенствованием методов диагностики и внедрением скрининга кальциемии в странах Северной Америки и Западной Европы, где уже к 2004 г. частота манифестных форм не превышала 20% [7]. В то же время для стран Латинской Америки характерно преобладание манифестных форм ПГПТ с преимущественным поражением почек (до 44% случаев) [8]. В Китае также отмечена высокая частота манифестных форм, около 60% пациентов имеют костные проявления заболевания [9].

В Российской Федерации ширококомасштабных эпидемиологических исследований не проводилось. По результатам пилотного проекта выявлялась низкая распространенность ПГПТ в целом (по Москве на 2017 г. она составила 0,013%, или 13 случаев на 100 тыс. населения, на 2012 г. – 6,8 случая на 100 тыс.), что не соответствует частоте выявления гиперкальциемии (более 3%) при скрининге уровня кальция среди взрослого населения [10]. Для полномасштабной оценки основных характеристик ПГПТ требуются расширение диагностических возможностей в определении уровня кальция крови и работа по включению всех регионов РФ в ведение общего регистра по данной патологии.

Всероссийский регистр ПГПТ основан в 2017 г. на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В настоящее время регистр ведется в онлайн-формате в 56 субъектах РФ и включает информацию более чем о 4 тыс. пациентах с ПГПТ. Посредством регистра осуществляется динамический мониторинг заболевания, что позволяет

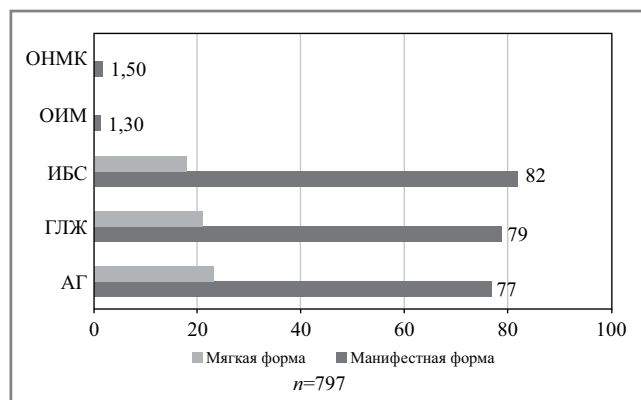


Рис. 1. Ричард Оуэн (1804–1892).

Fig. 1. Richard Owen (1804–1892).

оценить клинический статус пациентов с данной патологией, частоту осложнений, структуру терапии, эффективность хирургических вмешательств и т.д. На текущий момент выявляемость заболевания в РФ в целом составляет 0,2 случая на 100 тыс. населения, в Москве – 2,37 случая на 100 тыс. (в 2019 г. – 2,08 случая на 100 тыс.). При первичном обращении активная фаза ПГПТ регистрируется у 92,7% пациентов, при этом преобладает манифестная форма (47,8% случаев). Тем не менее постепенно растет и выявляемость мягких форм заболевания. Мужчины составляют всего 8,6% от всех зарегистрированных пациентов (средний возраст – 57,8±16,7 года), что существенно меньше по сравнению с данными зарубежных эпидемиологических исследований.

Благодаря работе регистра были подняты крайне важные вопросы, которые касаются не только «классических» осложнений заболевания, но и его «неклассических» проявлений. ПГПТ сопряжен с риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности даже в случае мягкой формы. К наиболее частым причинам смерти у пациентов с ПГПТ относят инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острую и хроническую сердечную недостаточность. Несмотря на то, что патология сердечно-сосудистой системы имеет решающее значение при оценке риска смерти, в настоящее время тем не менее отсутствуют надежные предикторы развития кардиоваскулярных нарушений при различных формах ПГПТ. Пилотная работа ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на основании данных регистра позволила установить, что частота артериальной гипертензии (АГ) при ПГПТ достигает 77%, при этом ее наличие не зависело от показателей



**Рис. 2.** Частота сердечно-сосудистых нарушений на фоне манифестной и мягкой формы, по данным Всероссийского регистра (%).

*Примечание.* ОИМ – острый инфаркт миокарда, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

**Fig. 2.** The incidence of cardiovascular disorders in manifest or mild forms according to the All-Russian Register (%).

кальциемии и уровня ПТГ. Распространенность сердечно-сосудистых нарушений при манифестной форме ПГПТ была выше, чем при мягкой: АГ – 77% против 23%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 82% против 18%, гипертрофия левого желудочка – 79% против 21% случаев, – и увеличивалась с возрастом (рис. 2). ОНМК и инфаркт миокарда зафиксированы только при манифестной форме заболевания, что еще раз подчеркивает необходимость его своевременной диагностики. У пациентов с ИБС по сравнению с лицами без данной патологии обнаружены достоверные различия по уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации. Результаты данного исследования могут служить дополнительным обоснованием планируемых изменений алгоритмов ведения пациентов с ПГПТ с включением расширенного кардиологического обследования [12].

В большинстве случаев ПГПТ является спорадическим, однако эта патология может быть генетически детерминирована. Ранний дебют ПГПТ может говорить о наследственных эндокринопатиях, которые составляют до 5–10% случаев заболевания. При подтверждении наследственной природы ПГПТ существует высокая вероятность рецидива заболевания после хирургического лечения, присоединения других эндокринных и неэндокринных опухолей, поэтому крайне важен регулярный пожизненный скрининг с целью раннего выявления и лечения других компонентов наследственных синдромов. По данным регистра, наличие наследственных форм ПГПТ подозревают у 708 пациентов, средний возраст которых составляет 43,62±15,9 года. При этом генетическое тестирование выполнено у 146 (20,62%) человек: мутация в гене *MEN1* подтверждена в 13,14% (93/708) случаев, в гене *CDC73* – в 0,85% (6/708, НРТ-ЖТ-синдром) и в гене *RET* – в 2 (0,28%). Таким образом, в настоящий момент в регистр включен 101 пациент с наследственной формой ПГПТ. Учитывая, что ПГПТ – одно из наиболее ранних и частых проявлений синдромов множественных эндокринных неоплазий, активное выявление молодых лиц с данной патологией, а также комплексное клиническое и молекулярно-генетическое обследование ядерной семьи позволят увеличить процент обнаружения

клинически не выраженного носительства патогенных мутаций и своевременно информировать этих пациентов о риске передачи мутации или заболевания детям [13].

Особого внимания заслуживает работа по регистрации пациентов со злокачественным поражением ОЩЖ. В настоящее время в регистре описаны более 70 человек с данной патологией, проведен тщательный анализ с целью выявления клинических и лабораторно-инструментальных предикторов заболевания. Накопленный опыт не уступает отраженному в мировых базах данных по этой редкой патологии. Согласно полученным результатам к группе повышенного риска наличия рака ОЩЖ на предоперационном этапе следует относить лиц с интактным ПТГ >443,55 пг/мл, уровнями ионизированного и альбуминскорректированного кальция >1,5 и 3,2 ммоль/л соответственно, щелочной фосфатазы >176 ед/л, наибольшим размером новообразования >22,5 мм и объемом >2,6 см<sup>3</sup> по данным УЗИ. Также установлена тенденция к различиям по частоте патологических митозов у пациентов с рецидивом рака ОЩЖ, что требует дальнейшего исследования этого фактора неблагоприятного прогноза в отношении рецидива [14]. Благодаря работе регистра разработан неинвазивный метод предоперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ у пациентов с ПГПТ посредством УЗИ с контрастным усилением. Так, по степени контрастирования, характера и паттерна накопления контраста, определения максимальной интенсивности накопления контраста, а также времени от начала поступления эндovasкулярного контрастного вещества из новообразования можно определить группу риска злокачественного поражения ОЩЖ и, следовательно, планировать адекватный объем первичного хирургического лечения с целью профилактики рецидивов заболевания\*.

### Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз – относительно редкое эндокринное заболевание, характеризующееся сниженной продукцией ПТГ, что сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. На сегодняшний день распространенность гипопаратиреоза, по данным зарубежных исследований, составляет от 23–46 случаев на 100 тыс. населения с преобладанием хронического послеоперационного гипопаратиреоза (63–91%) [15]. Частота нехирургического гипопаратиреоза значительно ниже – 2,3 случая на 100 тыс. населения [16]. В РФ истинные масштабы проблемы неизвестны, однако ожидаемое число пациентов в стране, по нашим расчетам, свыше 30–60 тыс. человек.

Развитие хронического послеоперационного и нехирургического гипопаратиреоза требует пожизненного назначения многокомпонентной терапии, а также тщательного мониторинга и индивидуального подхода к ведению заболевания [17]. Декомпенсация заболевания может приводить к кальцификации различных органов – мочевыделительной системы, мягких тканей и головного мозга; к значимой сердечно-сосудистой патологии; зрительным нарушениям; патологии костно-мышечной системы, а также развитию нейрокогнитивных расстройств и резкому снижению качества жизни пациентов. Острая, жизнеугрожающая гипокальциемия у пациентов с гипопаратиреозом ассоциирована с высокой частотой госпитализаций и необходимостью проведения неотложных мероприятий в условиях блока интенсивной терапии. Сердечно-сосудистые заболевания

\*Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Способ дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований околощитовидных желез у пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Pat. 2020132592 USA. Российская Федерация, 2020.



имеют важное значение при прогнозировании летальности у пациентов с гипопаратиреозом [18].

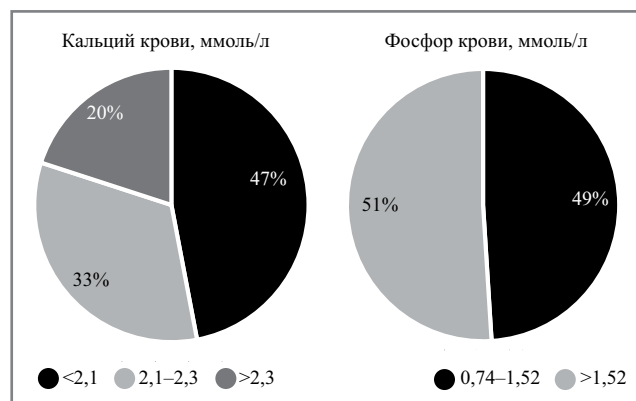
В 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России была инициирована работа по созданию базы данных пациентов с послеоперационным и нехирургическим гипопаратиреозом, в том числе в составе редких наследственных синдромов. В 2020 г. проект перешел в формат Всероссийского онлайн-регистра и на сегодняшний день включает информацию более чем о 450 пациентах из 63 субъектов РФ, причем 6 регионов уже начали самостоятельный ввод данных. Подобная работа регионов по мониторингу таких пациентов в регистре в перспективе может значительно повысить качество их наблюдения и в целом оказания помощи в соответствии с клиническими рекомендациями.

По результатам анализа регистра были получены первые данные о структуре заболевания в РФ. Гипопаратиреоз чаще встречается у женщин (85%) в возрасте от 30 до 50 лет, после перенесенного хирургического вмешательства по поводу патологии щитовидной железы.

В рамках работы регистра большое внимание уделяется проблеме дефиниции термина «неконтролируемый гипопаратиреоз», при этом на первый план выходят не только отклонения в показателях фосфорно-кальциевого обмена, но и наличие ассоциированных осложнений и поиск их предикторов. Анализ регистра показал высокую частоту декомпенсации заболевания: нецелевые показатели кальция крови регистрируются у 67% пациентов, фосфора – у 51% (рис. 3); недостаточный охват обследованиями для выявления осложнений заболевания (только 58% больных прошли необходимый диагностический комплекс). Среди обследованной когорты больных 38% имели патологию почек, 14% – патологию глаз, у 10% выявлена кальцификация различных структур головного мозга, у 4 и 6% отмечены нарушения сердечного ритма и психоневрологические осложнения соответственно. Стандартная терапия гипопаратиреоза включает в себя назначение активных метаболитов/аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) в сочетании с препаратами кальция. По результатам анализа данных регистра стандартной терапии придерживались 75% пациентов, однако обращало на себя внимание наличие таких нерациональных комбинаций, как «колекальциферол + препараты кальция», а также «дигидротрахистерол + препараты кальция» [19]. Выявленные проблемы, связанные как с достижением компенсации заболевания, так и с недостаточной диагностикой пациентов с гипопаратиреозом, могут быть обусловлены отсутствием регламентированной кратности динамического наблюдения и низкой информированностью врачей разных специальностей о данной патологии. В то время как первые клинические рекомендации по ведению пациентов с гипопаратиреозом Европейского общества эндокринологов были опубликованы в 2015 г. [17], в России клинические рекомендации по данной нозологии были утверждены только в 2021 г.

### Вторичный гиперпаратиреоз

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) чаще ассоциирован с дефицитом витамина D и хронической болезнью почек (ХБП), хотя можно выделить и другие причины, такие как синдром мальабсорбции, печеночная недостаточность (II–IV стадии), прием лекарственных препаратов, нарушающих метаболизм витамина D (в том числе глюкокортикоиды, противогрибковые средства), витамин D-зависимый рахит I и 2-го типа и т.д. Гипокальциемия, гиперфосфатемия и дефицит витамина D приводят к компенсаторному



**Рис. 3. Распространенность нецелевых показателей кальциемии и фосфатемии у пациентов с гипопаратиреозом, по данным регистра.**

**Fig. 3. Prevalence of off-target indexes of calcemia and phosphatemia in patients with hypoparathyroidism according to the Registry data.**

повышению синтеза и секреции ПТГ, а длительная стимуляция паратиреоцитов обуславливает гиперплазию ОЦЖ.

### ВГПТ и дефицит витамина D

Недостаточность/дефицит витамина D имеет широкое распространение во всем мире. Снижение показателей <30 нг/мл у женщин в постменопаузе наблюдается в 50% случаев в Таиланде и Малазии, 75% – в США, 74–83,2% – в России, 90% – в Японии и Южной Корее. Выраженный дефицит витамина D, определяемый уровнем <10 нг/мл, очень распространен на Ближнем Востоке и в Южной Азии, где средние уровни колеблются от 4 до 12 нг/мл [20]. Длительно не компенсированный дефицит витамина D сопряжен с высокими рисками рахита у детей и остеопороза у взрослых, миопатий, падений и низкоэнергетических переломов, а также ВГПТ. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями оптимальным пороговым значением для подавления избыточной секреции ПТГ признан уровень более 30 нг/мл, или 75 нмоль/л [21].

ВГПТ был предложен в качестве одного из основных механизмов, посредством которых дефицит витамина D может вносить вклад в патогенез низкоэнергетических переломов, в том числе шейки бедренной кости [22]. Повышенный уровень ПТГ в сыворотке крови повышает метаболизм костной ткани с преобладанием костной резорбции, что в первую очередь связано с потерей костной массы в кортикальном слое, в то время как трабекулярная кость остается относительно сохранной. Высокий метаболизм костной ткани по причине ВГПТ сопровождается снижением костной массы примерно на 5–10%, что частично обратимо (низкое содержание минералов в кости, увеличенное пространство ремоделирования) и частично необратимо (истончение кортикального слоя) [23]. Имеются данные о корреляции концентрации ПТГ в сыворотке крови у пожилых людей с переломом бедра, связанным с дефицитом витамина D [23].

### Вторичный гиперпаратиреоз и хроническая болезнь почек

Минеральные и костные нарушения при ХБП – системное нарушение костно-минерального гомеостаза, обусловленное ХБП и проявляющееся одним из следующих признаков или их комбинацией: отклонениями в показателях фосфорно-кальциевого обмена и развитием ВГПТ; нарушениями

обмена кости, ее минерализации, объема, линейного роста или прочности; внескелетной кальцификацией. Оценить распространенность ВГПТ среди пациентов с ХБП достаточно сложно, поскольку до сих пор не существует единого мнения о целевых диапазонах ПТГ на разных стадиях ХБП. Распространенность ВГПТ у пациентов, получающих заместительную терапию программным гемодиализом, в Европе и Австралии варьирует от 30 до 49%; в Северной и Южной Америке составляет  $\approx 54\%$ , в Индии – 28%, в Японии – 11,5%. По результатам международного проспективного когортного исследования Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) с 2012 по 2015 г., включающего 20 612 пациентов [24], самый низкий уровень интактного ПТГ в сыворотке крови у пациентов на гемодиализе (600 пг/мл) был выявлен в Японии (1%), самый высокий – в Саудовской Аравии (27%) и России (30%), средние показатели чаще регистрировались в странах Европы (8–21%) [25, 26].

ВГПТ характеризуется увеличением функциональной активности ОЩЖ с активизацией синтеза ими ПТГ при уменьшении массы функционирующих нефронов. К ключевым звеньям патогенеза заболевания относятся дефицит витамина D, нарушение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта и его реабсорбции в почках, уменьшение фосфатурии и гиперфосфатемия вследствие резистентности к фактору роста фибробластов 23 (FGF23), изменение чувствительности кальций-чувствительного рецептора (CaSR) и рецептора витамина D (VDR) в ОЩЖ [27]. Терапия ВГПТ направлена на комплексную коррекцию этих нарушений, для которой используется большой пул лекарственных средств. Однако при длительной декомпенсации заболевания и гиперплазии ОЩЖ эти меры не способны замедлить прогрессирование ВГПТ, в связи с чем формируется когорта пациентов, резистентных к медикаментозной терапии и нуждающихся в хирургическом лечении. Для таких пациентов паратиреоидэктомия становится методом выбора [28].

В настоящее время ХБП идентифицирована как самостоятельный фактор, влияющий на нарушение микроархитектоники костей, снижение их минеральной плотности и, следовательно, на развитие переломов. Ряд популяционных исследований показал, что уже III стадия ХБП характеризуется большим риском переломов костей по сравнению с сопоставимой группой без патологии почек, и по мере прогрессирования ХБП эти риски возрастают. У пациентов на диализе остеопороз выявляется в 46% случаев, и наблюдается более чем пятикратное увеличение переломов периферических костей по сравнению с общей популяцией [29]. Прежде всего это обусловлено ВГПТ, дефицитом

кальцитриола, гиперфосфатемией и высоким уровнем уремических токсинов.

Несмотря на важность медикаментозного контроля ВГПТ, данные DOPPS по США и Европе демонстрируют прогрессивное повышение средних уровней ПТГ в диализной популяции. Трудности в лечении ВГПТ связаны с низкой доступностью препаратов и адекватного обследования; немаловажную роль играют невысокие комплаентность и информированность пациентов. Отсутствие руководств, способных с высокой степенью доказательности сформировать оптимальную схему терапии, представляет собой другую острую проблему. Единственный выход – создание единых междисциплинарных подходов к ведению данной когорты пациентов, основанных на результатах крупных многоцентровых рандомизированных исследований [30].

### Заключение

Заболевания ОЩЖ в целом – распространенные эндокринные нарушения, требующие расширенного диагностического поиска и длительного наблюдения пациентов. Профилактика тяжелых ассоциированных осложнений возможна лишь с внедрением альбуминскорректированного кальция в общетерапевтический биохимический анализ крови. Активный скрининг кальция, направленный на выявление гипер- и гипокальциемии как первого диагностического маркера патологии ОЩЖ, – социально значимая инициатива для предотвращения инвалидизации и серьезного повышения качества жизни пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом», регистрационный номер 121030100032-7.

**Financing.** The article was funded by the state assignment "Optimization of the Russian electronic Registry of patients with primary hyperparathyroidism", project 121030100032-7.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Contribution.** All authors made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз  
ОЩЖ – околощитовидные железы  
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратгормон  
ХБП – хроническая болезнь почек  
DOPPS – Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

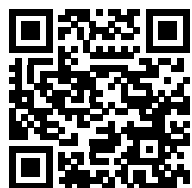
### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воронкова И.А., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., Гуревич Л.Е. Нейроэндокринные маркеры в опухолях околощитовидных желез. *Архив патологии.* 2020;82(6):70-8 [Voronkova IA, Eremkina AK, Krupinova JuA, Gurevich LE. Neuroendocrine markers in parathyroid tumors. *Arkhiv patologii.* 2020;82(6):70-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol20208206170
2. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое

- строение. *Эндокринная хирургия.* 2018;12(4):178-87 [Mokrysheva NG, Krupinova JA, Voronkova IA. Parathyroid glands: the normal development, anatomy and histological structure. *Endocr Surg.* 2019;12(4):178-87 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg10039
3. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А. История открытия околощитовидных желез и их роль в организме. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2019;74(1):35-43. [Mokrysheva NG, Krupinova JA. The history of the discovery of parathyroid glands, and their role in the

- body. *Vestn Ross Akad Meditsinskikh Nauk.* 2019;74(1):35-43 (in Russian). DOI:10.15690/vramn1072
4. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Ковалева Е.В. Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды. Обзор литературы. *Вестник РАМН.* 2019;74(2):136-44. [Mokrysheva NG, Krupinova YA, Kovaleva EV. The parathyroid hormone and peptides like it. Literature review. *Vestn Ross Akad Meditsinskikh Nauk.* 2019;74(2):136-44 (in Russian). DOI:10.15690/vramn1104
  5. Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., и др. Нарушения углеводного обмена и другие метаболические изменения при первичном гиперпаратиреозе. *Сахарный диабет.* 2020;23(5):459-66. [Bibik EE, Eremkina AK, Krupinova JA, et al. Impaired glucose metabolism and other metabolic disorders in patients with primary hyperparathyroidism. *Diabetes Mellitus.* 2021;23(5):459-66 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12436
  6. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):1-19. DOI:10.1007/s00198-016-3716-2
  7. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122-9. DOI:10.1210/jc.2012-4022
  8. Bandeira F, Griz L, Caldas G, et al. From mild to severe primary hyperparathyroidism: The Brazilian experience. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):657-63. DOI:10.1590/s0004-27302006000400011
  9. Zhao L, Liu JM, He XY, et al. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: Data from 2000 to 2010 in a single clinical center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):721-8. DOI:10.1210/jc.2012-2914
  10. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. *Проблемы эндокринологии.* 2019;65(5):300-10 [Mokrysheva NG, Mirnaia SS, Dobreva EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problemy endokrinologii.* 2019;65(5):300-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl10126
  11. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. *Современная ревматология.* 2016;10(3):29-34 [Dobrovolskaia OV, Toroptsova NV, Lesniak OM. Economic aspects of complicated osteoporosis: The cost of treatment in the first year after fracture. *Sovremennaiia revmatologiya.* 2016;10(3):29-34 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2016-3-29-34
  12. Добрева Е.А., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Кардиоваскулярные нарушения у пациентов с первичным гиперпаратиреозом по данным регистра. *Профилактическая медицина.* 2020;23(6):26-35 [Dobreva EA, Eremkina AK, Mirnaia SS, et al. Cardiovascular disorders in patients with primary hyperparathyroidism according to registry data. *Russ J Prev Med.* 2020;23(6):26-35 (in Russian)].
  13. Мокрышева Н.Г. Генетические детерминированные формы первичного гиперпаратиреоза: сложности диагностики. Монография. М., 2019 [Mokrysheva NG. Genetic deterministic forms of primary hyperparathyroidism: diagnostic difficulties. Monograph. Moscow, 2019 (in Russian)].
  14. Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., Айнетдинова А.Р., и др. Многоцентровое ретроспективное исследование клинико-лабораторных предикторов и морфологических характеристик рака околощитовидной железы. *Вестник РАМН.* 2021;76(1):111-24 [Krupinova IuA, Voronkova IA, Ainetdinova AR, et al. A retrospective study of the clinical and laboratory predictors and morphological characteristics of the parathyroid carcinoma. *Vestnik RAMN.* 2021;76(1):111-24 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1458
  15. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2277-85. DOI:10.1002/jbmr.1979
  16. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L. Postsurgical hypoparathyroidism-Risk of fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *J Bone Miner Res.* 2014;29(S1):2504-10. DOI:10.1002/jbmr.2273
  17. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-20. DOI:10.1530/EJE-15-0628
  18. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Хронический гипопаратиреоз у взрослых: клиническая картина, диагностика, лечение, динамический контроль. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(4):74-82. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV. Chronic hypoparathyroidism in adults: Clinical features, diagnosis, management and treatment. *Obe Metab.* 2018;15(4):74-82 (in Russian)].
  19. Ковалева Е.В., Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К. Результаты анализа базы данных пациентов с гипопаратиреозом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(5):7-14 [Kovaleva EV, Ainetdinova AR, Eremkina AK. Evaluation of chronic hypoparathyroidism course according to the Database of Endocrinology Research Centre. *Problemy endokrinologii.* 2020;66(5):7-14 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12675
  20. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60-86 [Pigarova EA, Rozhinskaia LA, Belaia Zhe, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii.* 2016;62(4):60-86 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662460-84
  21. Cipriani C, Pepe J, Colangelo L, Minisola S. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroid. *States. Front Horm Res.* 2018;50:138-48. DOI:10.1159/000486077
  22. Kuchuk NO, Pluijm SMF, Van Schoor NM, et al. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1244-50. DOI:10.1210/jc.2008-1832
  23. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477-501. DOI:10.1210/edrv.22.4.0437
  24. Bikbov B, Brian B, Andrushev A, et al. Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. *Hemodialysis International.* 2017;21:393-408. DOI:10.1111/hdi.12503
  25. Hedgeman E, Lipworth L, Lowe K, et al. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol.* 2015;2015:184321. DOI:10.1155/2015/184321
  26. Cozzolino M, Shilov E, Li Z, et al. Pattern of laboratory parameters and management of secondary hyperparathyroidism in countries of Europe, Asia, the Middle East, and North America. *Adv Ther.* 2020;37(6):2748-62. DOI:10.1007/s12325-020-01359-1
  27. Portillo MR, Rodriguez-Ortiz ME. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis, preventive and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):79-95. DOI:10.1007/s11154-017-9421-4
  28. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1-59. DOI:10.1016/j.kisu.2017.04.001
  29. Мокрышева Н.Г., Егшатын Л.В. Минерально-костный обмен при хронической болезни почек. М.: МИА, 2020 [Mokrysheva NG, Egshatian LV. Mineral and bone metabolism in chronic kidney disease. Moscow: MIA, 2020 (in Russian)].
  30. Alfieri C, Regalia A, Zanon F, et al. The importance of adherence in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Blood Purif.* 2019;47(1-3):37-44. DOI:10.1159/000492918

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Конечные продукты гликирования и окислительный стресс как основа метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа после успешной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

И.И. Ларина<sup>1</sup>, А.С. Северина<sup>✉1</sup>, И.С. Маганева<sup>1</sup>, А.Р. Айнетдинова<sup>1</sup>, А.К. Еремкина<sup>1</sup>, А.О. Гаврилова<sup>1</sup>, М.Ш. Шамхалова<sup>1</sup>, И.В. Дмитриев<sup>2</sup>, А.В. Пинчук<sup>2,3</sup>, М.В. Шестакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Сравнить состояние конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) и 3-нитротирозина (3-НТ) у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа после успешной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ), изолированной трансплантации почки (ИТП). Оценить взаимосвязь уровней AGE, RAGE, 3-НТ с функцией ренального трансплантата, состоянием углеводного и минерального обмена. **Материалы и методы.** В исследование включили 58 пациентов после трансплантации почки по поводу терминальной стадии хронической болезни почек (36 реципиентов после СТПиПЖ). Всем больным проводились клинико-лабораторное обследование, определение уровней AGE, RAGE, 3-НТ, паратгормона, 25(ОН)витамина D, FGF23, остеопротегерина (ОПГ) и фетуина А.

**Результаты.** У пациентов после СТПиПЖ наблюдалась нормогликемия (гликированный гемоглобин – HbA<sub>1c</sub> 5,7 [5,3; 6,1] %; С-пептид 3,24 [2,29; 4,40] нг/мл) с достижением значимой разницы при сравнении с больными после ИТП. Артериальная гипертензия (АГ) значительно чаще наблюдалась у реципиентов СТПиПЖ до трансплантации, чем после ( $p=0,008$ ), у больных после ИТП АГ также сохранялась чаще, чем у пациентов после СТПиПЖ. Соответственно, больные после СТПиПЖ гораздо реже нуждались в антигипертензивной терапии ( $p=0,001$ ). Уровень AGE был значительно выше ( $p=0,0003$ ), RAGE – значительно ниже ( $p=0,000003$ ) у пациентов после СТПиПЖ, ОПГ – значительно больше у реципиентов СТПиПЖ ( $p=0,04$ ). Обнаружена положительная корреляция 3-НТ с ОПГ ( $p<0,05$ ;  $r=0,30$ ), RAGE с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ( $r=-0,52$ ), HbA<sub>1c</sub> ( $r=0,48$ ), длительностью АГ ( $r=0,34$ ), AGE с HbA<sub>1c</sub> ( $r=0,51$ ).

**Заключение.** Результаты анализа маркеров «метаболической памяти» могут отражать их вклад в персистенцию метаболических последствий хронической болезни почек и сахарного диабета 1-го типа после достижения нормогликемии и восстановления почечной функции после СТПиПЖ, участие в развитии возвратной нефропатии, сосудистой кальцификации и костных нарушений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, трансплантация, конечные продукты гликирования, окислительный стресс

**Для цитирования:** Ларина И.И., Северина А.С., Маганева И.С., Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Гаврилова А.О., Шамхалова М.Ш., Дмитриев И.В., Пинчук А.В., Шестакова М.В. Конечные продукты гликирования и окислительный стресс как основа метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа после успешной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1155–1163. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201100

ORIGINAL ARTICLE

## Advanced glycation end products and oxidative stress as a basis for metabolic abnormalities in patients with type 1 diabetes after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation

Irina I. Larina<sup>1</sup>, Anastasia S. Severina<sup>✉1</sup>, Irina S. Maganeva<sup>1</sup>, Alina R. Ainetdinova<sup>1</sup>, Anna K. Eremkina<sup>1</sup>, Alina O. Gavrilova<sup>1</sup>, Minara S. Shamhalova<sup>1</sup>, Ilya V. Dmitriev<sup>2</sup>, Aleksey V. Pinchuk<sup>2,3</sup>, Marina V. Shestakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Северина Анастасия Сергеевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Тел.: +7(916)152-73-12; e-mail: ansev1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0296-4933

**Ларина Ирина Игоревна** – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6783-4200

**Маганева Ирина Сергеевна** – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-0067-3622

**Айнетдинова Алина Ринатовна** – врач-кибернетик, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6935-3187

**Еремкина Анна Константиновна** – канд. мед. наук, зав. отд. патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6667-062X

**Гаврилова Алина Олеговна** – клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-8148-8180

**Шамхалова Минара Шамхаловна** – д-р мед. наук, зав. отд. диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-3433-0142

✉ **Anastasia S. Severina.** E-mail: ansev1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0296-4933

**Irina I. Larina.** ORCID: 0000-0001-6783-4200

**Irina S. Maganeva.** ORCID: 0000-0002-0067-3622

**Alina R. Ainetdinova.** ORCID: 0000-0001-6935-3187

**Anna K. Eremkina.** ORCID: 0000-0001-6667-062X

**Alina O. Gavrilova.** ORCID: 0000-0001-8148-8180

**Minara S. Shamhalova.** ORCID: 0000-0002-3433-0142



## Abstract

**Aim.** To compare advanced glycation end-products (AGE, RAGE) and 3-nitrotyrosine (3-HT) in patients with DM 1 after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPK) and kidney transplantation alone (KTA). To assess relationship between levels of AGE, RAGE, 3-HT and renal transplant (RT) function, carbohydrate and mineral metabolism.

**Materials and methods.** The study included 58 patients who received kidney transplantation in end-stage renal disease (ESRD). 36 patients received SPK. There were performed routine laboratory, examination of AGE, RAGE, 3-NT, parathyroid hormone (PTH), 25(OH)vitamin D, calcium, phosphorus, FGF23, osteoprotegerin (OPG), and fetuin-A levels.

**Results.** All patients after SPK reached normoglycemia ( $HbA_{1c}$  5.7 [5.3; 6.1] %; C-peptide 3.24 [2.29; 4.40] ng/ml) with the achievement of significant difference vs patients after KTA. Arterial hypertension (AH) was more frequent in recipients of SPK before transplantation than after ( $p=0.008$ ). AH also persisted in greater number of cases in patients after KTA than after SPK. Patients after SPK had higher AGE ( $p=0.0003$ ) and lower RAGE ( $p=0.000003$ ) levels. OPG in patients after SPK was significantly higher ( $p=0.04$ ). The correlation analysis revealed significant positive correlation between 3-HT and OPG ( $p<0.05$ ;  $r=0.30$ ), RAGE and eGFR ( $r=-0.52$ ),  $HbA_{1c}$  ( $r=0.48$ ), duration of AH ( $r=0.34$ ), AGE with  $HbA_{1c}$  ( $r=0.51$ ).

**Conclusion.** The results of the "metabolic memory" markers analysis may indicate their contribution to the persistence of the metabolic consequences of CKD and DM 1 after achievement of normoglycemia and renal function restoration and their possible participation in development of recurrent nephropathy, vascular calcification, and bone disorders.

**Keywords:** diabetes mellitus, transplantation, advanced glycation end products, oxidative stress

**For citation:** Larina II, Severina AS, Maganeva IS, Ainetdinova AR, Eremkina AK, GavriloVA AO, Shamhalova MS, Dmitriev IV, Pinchuk AV, Shestakova MV. Advanced glycation end products and oxidative stress as a basis for metabolic abnormalities in patients with type 1 diabetes after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (10): 1155–1163. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201100

## Введение

Изолированная трансплантация почки (ИТП) или сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) являются наиболее эффективными методами выбора восполнения утраченных функций почек для пациентов сахарным диабетом (СД) 1-го типа и терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) [1, 2]. Принимая во внимание ежегодное увеличение числа больных в листе ожидания, дефицит донорских органов и ограниченные возможности пересадки [3], сохранение функции ренального трансплантата (РТ) является ведущим направлением реабилитации пациентов. По мере увеличения срока с момента трансплантации почки действие ряда факторов приводит к формированию прогрессирующего нефросклероза [4]. Помповая инсулинотерапия у больных после ИТП и приобретение инсулинонезависимости после СТПиПЖ расширяют возможности протекции РТ от возвратной нефропатии [5, 6]. При сравнении типов трансплантации было показано преимущество в отношении выживаемости и сохранения функции РТ у пациентов после СТПиПЖ или операции по типу трансплантации поджелудочной железы после трансплантации почки (pancreas after kidney) в сравнении с реципиентами РТ, перенесшими ИТП [7]. Ключевым патофизиологическим механизмом персистенции метаболически негативных процессов после успешно проведенной СТПиПЖ выступает предшествующее длительное воздействие гипергликемии в дебюте СД с образованием AGE. Их формирование и накопление увеличиваются с длительностью СД, влияя на структурную целостность и функцию макромолекул, а взаимодействие AGE с рецептором RAGE активирует механизмы окислительного стресса (ОС) [8]. Известно, что оси AGE-RAGE и ОС являются

одними из ведущих механизмов формирования метаболической памяти, непосредственно приводящей к развитию сосудистых осложнений [9], способствующих прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [10].

**Цель исследования** – сравнить состояние оси конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) и маркера ОС 3-нитротирозина (3-HT) у пациентов с СД 1 после СТПиПЖ, достигших нормогликемии, и у больных СД 1, перенесших ИТП. Оценить взаимосвязь уровней AGE, RAGE, 3-HT с показателями функции РТ, состоянием углеводного обмена и маркерами минерального обмена.

## Материалы и методы

Обследование пациентов проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 1 марта 2017 по 1 декабря 2020 г.

В исследование включили мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет с СД 1 после СТПиПЖ или ИТП, получающих трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию.

Критерии исключения: угрожающие жизни состояния, терминальные состояния, острые инфекции, психические заболевания, беременность, злоупотребление алкоголем, злокачественные новообразования.

Включенных в исследование пациентов прооперировали в период с июня 2009 по октябрь 2020 г. на базе отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», хирургического отделения №1 трансплантации печени и почки ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова», отдела трансплантации и заместительной почечной терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина ФГБУ «НМИЦ радиологии», отделения пересадки почки ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

**Дмитриев Илья Викторович** – канд. мед. наук, зав. отд. трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0002-5731-3310

**Пинчук Алексей Валерьевич** – д-р мед. наук, зав. научным отд. трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», зав. ОМО по трансплантологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента». ORCID: 0000-0001-9019-9567

**Шестакова Марина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. диабетологии и диетологии, дир. Института диабета, зам. дир., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5057-127X

**Ilya V. Dmitriev.** ORCID: 0000-0002-5731-3310

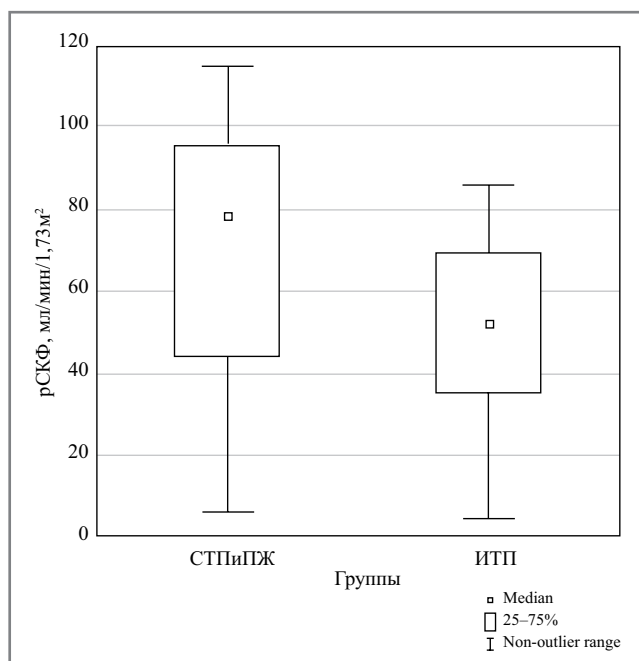
**Aleksey V. Pinchuk.** ORCID: 0000-0001-9019-9567

**Marina V. Shestakova.** ORCID: 0000-0002-5057-127X

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов (Me [25; 75] %)****Table 1. General characteristics of patients (Me [25; 75] %)**

Параметры	1-я группа СТПИПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p-value
Мужчины/женщины, абс. (%)	10/26 (28/72)	10/12 (45/55)	0,169**
Возраст, лет	37,0 [34,0; 43,0]	43,5 [34,0; 55,0]	0,045*
Длительность СД 1, годы	22,0 [20,0; 28,0]	31,0 [27,0; 34,0]	0,002*
Длительность ДН, годы	8,5 [6,0; 14,0]	13,5 [11,0; 21,0]	0,033*
Длительность диализа, годы	2,0 [1,0; 4,0]	4,0 [1,0; 7,0]	0,219*
Комы в анамнезе, абс. (%)	17/27 (47)	11/22 (50)	0,362**
Период после трансплантации, мес	47 [22; 94]	55 [12; 93]	0,822*
Диабетическая ретинопатия, абс. (%)	36/36 (100)	20/22 (91)	–
Диабетическая полинейропатия, абс. (%)	36/36 (100)	22/22 (100)	–
Диабетическая нейроостеоартропатия, абс. (%)	7/36 (19)	5/22 (23)	0,765**
Гипертрофия миокарда левого желудочка, абс. (%)	16/28 (57)	12/17 (71)	0,367**
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	0/20 (0)	8/17 (47)	–
Острое нарушение мозгового кровообращения, абс. (%)	3/20 (15)	2/16 (13)	0,788***
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	0/29 (0)	2/17 (12)	–

Примечание: поправка Бонферрони  $p_0=0,006$ ; \*U-тест, \*\* $\chi^2$ , \*\*\* $\chi^2$  с поправкой Йетса.

**Рис. 1. Значения рСКФ в обследуемых группах пациентов.****Fig. 1. Values of the estimated glomerular filtration rate in the examined groups of patients.**

Способ формирования выборки для пациентов после СТПИПЖ сплошной, для пациентов после ИТП – истинно-случайный.

Дизайн исследования: работа выполнена как одномоментное сравнительное пилотное ретроспективное исследование, проведенное в одном центре.

### Методы

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование: сбор анамнеза по основной и сопутствующей па-

**Таблица 2. Виды диализной ЗРТ****Table 2. Types of dialysis renal replacement therapy (RRT)**

Параметры, абс. (%)	1-я группа СТПИПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p-value
Программный амбулаторный перитонеальный диализ	7/34 (21)	4/18 (22)	0,826**
Программный гемодиализ	26/34 (76)	11/18 (61)	0,245*
Программный гемодиализ после перитонеального диализа	1/34 (3)	3/18 (17)	0,222**

Примечание: поправка Бонферрони  $p_0=0,017$ ; \* $\chi^2$ , \*\* $\chi^2$  с поправкой Йетса.

тологии, оценка антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела), лабораторное обследование.

Гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Биохимическое исследование крови осуществлялось на анализаторе Architect с8000 (Abbott Laboratories, США). Для определения уровня С-пептида, паратгормона использовался иммуноанализ – электрохимический лизис с помощью анализатора Cobas 6000 ROCHE; 25(OH) витамина D – анализатор Liaison XL (DiaSorin, Италия); FGF23, Фетуина А, остеопротегерина – счетчик 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). Общий анализ мочи проводили на Aution MaxAX-4030 (Япония) и оценку соотношения альбумина/креатинина – на анализаторе Architect 8000 (Abbott, США). Исследования уровня 3-НТ, AGE и RAGE осуществлялись на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer) методом иммуноферментного анализа. Оценка минеральной плотности костной ткани проводилась с применением двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии (DEXA) на аппарате Lunar iDXAME + 210371 с подсчетом трабекулярного индекса (TBS) кости.

**Таблица 3. Результаты лабораторного обследования пациентов****Table 3. Results of laboratory examination of patients**

Параметры	1-я группа СТПиПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p-value, U-тест
HbA <sub>1c</sub> , %	5,7 [5,3; 6,1]	7,4 [6,9; 8,6]	<0,001
Глюкогон, пмоль/л	5,23 [4,11; 8,20]	3,41 [1,3; 5,7]	0,002
Креатинин крови, мкмоль/л	82,4 [72,7; 114,8]	127,5 [112,6; 154,2]	0,007
pСКФ EPI, мл/мин на 1,73м <sup>2</sup>	78,5 [44,3; 95,5]	52,0 [35,0; 69,0]	0,008
Соотношение альбумина/креатинина, мг/ммоль	1,5 [0,7; 3,9]	1,6 [0,4; 2,4]	1,000
Гемоглобин крови, г/л	118,0 [109,5; 145,5]	124,0 [114,5; 133,0]	0,669
Ферритин, нг/мл	93,2 [53,0; 402,1]	109,0 [73,0; 239,0]	0,842
Насыщение трансферрина железом, %	28,4 [16,5; 33,7]	27,6 [16,5; 43,0]	0,836
Кальций скорректированный на альбумин, ммоль/л	2,3 [2,2; 2,5]	2,3 [2,2; 2,4]	0,408
Фосфор, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,2]	1,2 [0,9; 1,4]	0,229
Паратгормон, пг/мл	80,6 [49,2; 121,7]	75,6 [46,9; 102,9]	0,836
Холестерин, ммоль/л	3,8 [3,2; 5,0]	4,5 [3,8; 5,0]	0,158
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,7]	2,4 [1,8; 2,8]	0,488

Примечание: поправка Бонферрони  $p_0=0,005$ .

**Таблица 4. Осложнения ХБП обследуемых пациентов****Table 4. Complications of chronic kidney disease in the examined patients**

Параметры, абс. (%)	1-я группа СТПиПЖ (n=36)	p, критерий Мак-Немара	2-я группа ИТП (n=22)	p, критерий Мак-Немара	p, $\chi^2$
Анемия до трансплантации	25/34 (71)	0,023	9/17 (53)	–	0,142
Анемия до и после трансплантации	7/34 (21)		8/17 (47)		0,051
Гипертония до трансплантации	23/34 (68)	0,008	3/16 (19)	–	0,003*
Гипертония до и после трансплантации	9/34 (26)		13/16 (81)		0,001*
Остеопороз	14/30 (47)		12/17 (71)		0,113
Остеопения	14/30 (47)		4/17 (24)		0,209*
Переломы	7/28 (25)		5/17 (29)		0,746
Дефицит витамина D	25/36 (69)		5/11 (45)		0,086
Недостаточность витамина D	7/36 (19)		2/11 (18)		0,730*

Примечание: поправка Бонферрони  $p_0=0,006$ ; \* $\chi^2$  с поправкой Йетса.

### Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с помощью системы Statistica 13 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена медианами, 1 и 3-м квартилями в формате  $Me [Q1; Q3]$ . Сравнение 2 групп выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест), хи-квадрат ( $\chi^2$ ), Мак-Немара. Корреляционный анализ переменных проведен по методу ранговой корреляции Спирмена и Кендалла. Исходный критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» одобрил возможность проведения данного исследования, выписка из протокола заседания №1 от 25.01.2017, №16 от 14.10.2020. Все пациенты дали информированное согласие на обследование.

### Результаты

В исследование включили 58 пациентов, поделенных на 2 группы: 1-я – больные после СТПиПЖ ( $n=36$ ) и 2-я –

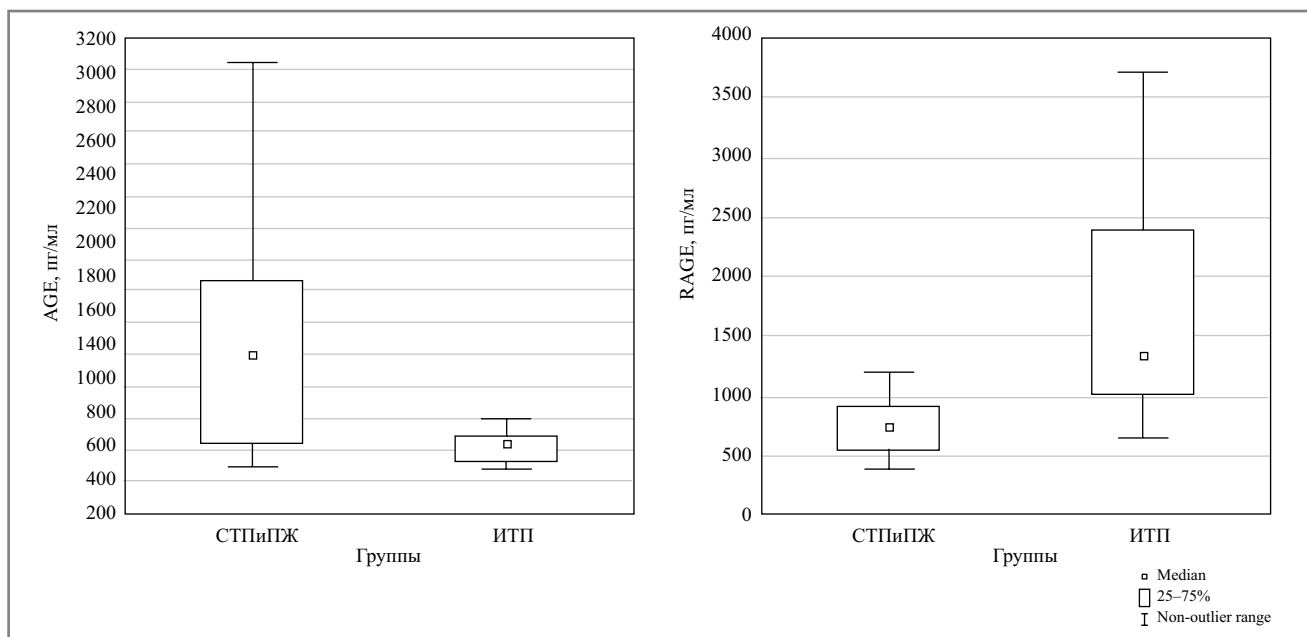
после ИТП ( $n=22$ ). Общая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

По данным анамнеза ни у одного из больных до проведения операции не достигнуты целевые значения гликемии. В большинстве случаев имела место поздняя диагностика диабетической нефропатии (ДН) с несвоевременной инициацией нефропротективной, антигипертензивной, гиполипидемической терапии. До трансплантации 33/34 (97%) пациентов 1-й группы и 15/18 (83%) 2-й получали заместительную почечную терапию (ЗПТ) диализом (**табл. 2**). Додиализная трансплантация проведена 2 пациентам в каждой группе.

ЗПТ инициировали экстренно через центральный венозный катетер у 21/33 (64%) больных 1-й группы, 6/18 (33%) – 2-й. Успешно проведенная СТПиПЖ позволила достичь инсулинонезависимости всем пациентам (**табл. 3**).

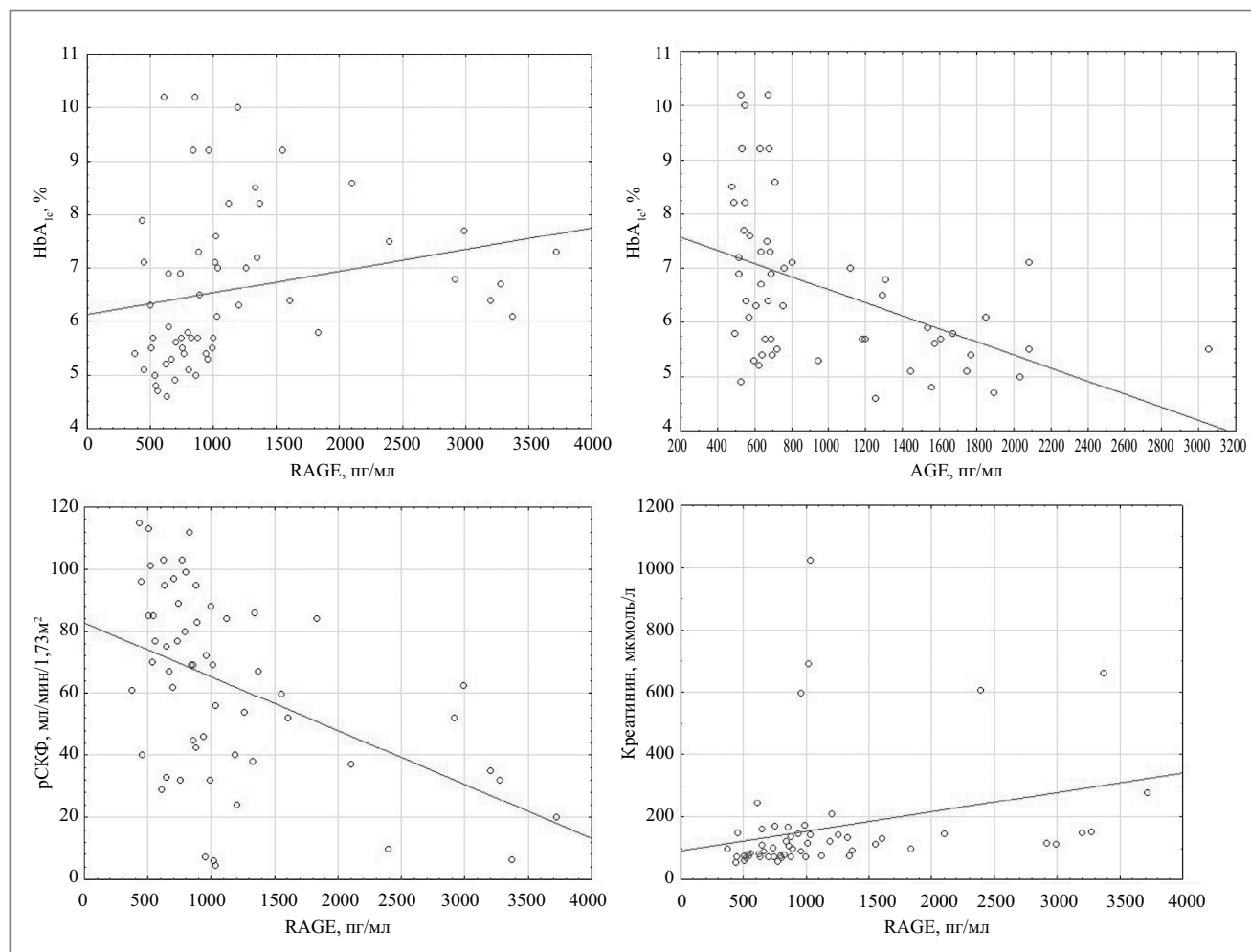
В ходе наблюдения у 28 из 36 больных после СТПиПЖ зафиксировали эпизоды гипогликемий до 1,8–2,6 ммоль/л, ассоциированные с употреблением быстроусвояемых углеводов, а также физической нагрузкой.

При сравнении показателей функции РТ уровень креатинина был ниже, а, соответственно, расчетная скорость



**Рис. 2. Уровень конечных продуктов гликирования и рецептора конечных продуктов гликирования.**

**Fig. 2. Glycation end-products levels and the glycation end-products receptor levels.**



**Рис. 3. Корреляционный анализ связи конечных продуктов гликирования и рецептора конечных продуктов гликирования с показателями функции ренального трансплантата и уровнем HbA<sub>1c</sub>.**

**Fig. 3. Correlation analysis for the relationship between glycation end-products and the glycation end-products receptor and indicators of renal graft function and HbA<sub>1c</sub> levels.**



**Таблица 5.** Терапия, получаемая пациентами после трансплантации**Table 5.** Post-transplant therapy receiving by the patients

Параметры, абс. (%)	1-я группа СТПиПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p, $\chi^2$
Противоанемическая терапия	7/34 (21)	8/17 (47)	0,051
Антигипертензивная терапия	9/34 (26)	13/16 (81)	0,001*
Антиостеопоротическая терапия	3/28 (11)	2/12 (17)	0,999*
Активные метаболиты витамина D	6/28 (21)	3/12 (25)	0,869*
Колекальциферол	9/28 (32)	8/12 (67)	0,828*
Гиполипидемическая терапия	6/26 (23)	15/16 (94)	<0,001*
Антиагрегантная терапия	13/26 (50)	15/15 (100)	–

Примечание: поправка Бонферрони  $p_0=0,008$ ; \* $\chi^2$  с поправкой Йетса.

**Таблица 6.** Уровни 3-НТ, конечных продуктов гликирования и их рецептора**Table 6.** Levels of 3-nitrotyrosine (3-NT), glycation end-products and their receptor

Параметры	1-я группа СТПиПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p-value, U-тест
3-НТ, нмоль/л	24,415 [15,410; 55,706]	38,610 [17,680; 87,140]	0,171
AGE, пг/мл	1190,24 [639,970; 1671,48]	632,2 [531,9; 686,9]	<0,001
RAGE, пг/мл	747,8 [551,1; 913,4]	1336,4 [1010,4; 2393,3]	<0,001

Примечание: поправка Бонферрони  $p_0=0,025$ .

клубочковой фильтрации (рСКФ) выше у пациентов, перенесших СТПиПЖ (рис. 1).

Сведения о состоянии осложнений ХБП в обеих группах до и после трансплантации представлены в табл. 4. Терапия, получаемая больными после трансплантации, представлена в табл. 5.

Для изучения влияния маркеров «метаболической памяти» у всех пациентов оценили уровни AGE и RAGE, а также маркера ОС – 3-НТ (табл. 6).

Из табл. 6 видно, что больные статистически значимо не различались по уровню 3-НТ. При сравнении групп по показателям AGE и RAGE выявлена статистически значимая разница в обоих случаях ( $p<0,001$  и  $p<0,001$  соответственно); рис. 2.

При проведении корреляционного анализа параметров оси AGE-RAGE мы определили статистически значимые умеренные корреляционные связи ( $p<0,01$ ); табл. 7, рис. 3.

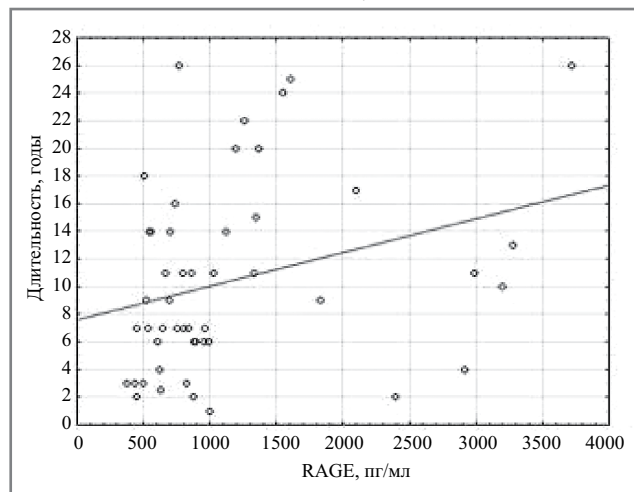
Также выявили статистически значимую положительную корреляционную связь RAGE с длительностью артериальной гипертензии – АГ ( $r=0,34$ ;  $p=0,016$ ); рис. 4.

Поскольку состояние оси AGE-RAGE и ОС ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией, мы исследовали маркеры сосудистой кальцификации (FGF23, фетуин А) – статистически значимых различий среди 2 групп не выя-

**Таблица 7.** Результаты корреляционного анализа конечных продуктов гликирования и рецептора конечных продуктов гликирования**Table 7.** Results of the correlation analysis of glycation end-products and the glycation end-products receptor

Показатель	r	p-value, метод Спирмена
HbA <sub>1c</sub> , %; AGE, пг/мл (см. рис. 3)	-0,508816	<0,001
HbA <sub>1c</sub> , %; RAGE, пг/мл (см. рис. 3)	0,475305	<0,001
Креатинин, мкмоль/л; RAGE, пг/мл (см. рис. 3)	0,524332	<0,001
рСКФ, мл/мин на 1,73м <sup>2</sup> ; RAGE, пг/мл (см. рис. 3)	-0,518784	<0,001
Длительность гипертонии, годы; RAGE, пг/мл (см. рис. 4)	0,341853	0,016

Примечание: поправка Бонферрони  $p_0=0,010$ .

**Рис. 4.** Корреляция длительности гипертензии и уровня рецептора конечных продуктов гликирования.**Fig. 4.** Correlation between hypertension duration and the glycation end-products receptor levels.

вили (табл. 8). При проведении корреляционного анализа обнаружена статистически значимая ( $p<0,05$ ) положительная умеренная корреляционная связь 3-НТ с остеопротегрином – ОПГ ( $r=0,30$ ;  $p=0,04$ ); рис. 5.

## Обсуждение

Ведущими факторами развития дисфункции РТ у пациентов с СД остаются гипергликемия, АГ, дислипидемия и нарушения минерального обмена, приводящие к морфологическим изменениям почки [11]. В отсутствие живого донора ИТП и СТПиПЖ рассматриваются как методы лечения, обеспечивающие лучшие показатели выживаемости пациентов [12]. Несмотря на то, что суммарный 10-летний риск потери трансплантата от возвратной нефропатии не превышает 10% случаев, рецидив ДН встречается примерно у 25% реципиентов при среднем сроке наблюдения 6 лет [13, 14]. Данные регистров и исследований с использованием биопсий аллотрансплантатов почек после

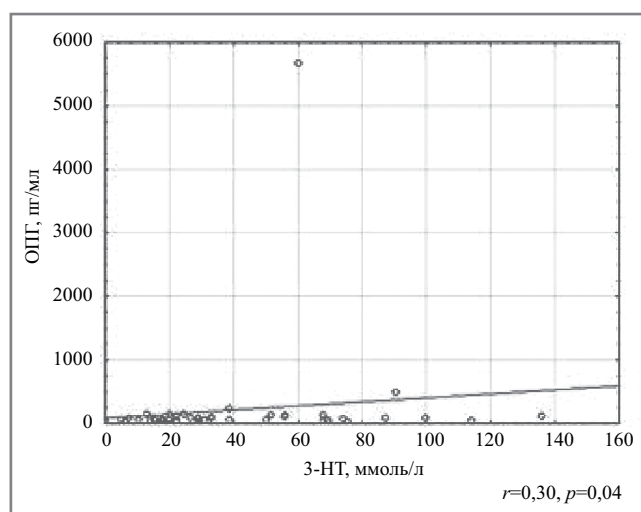


Рис. 5. Корреляция ОПГ и уровня 3-НТ.

Fig. 5. Correlation between osteoprotegerin and 3-NT levels.

ИТП и СТПИПЖ свидетельствуют о морфологическом преимуществе долгосрочной стойкой нормогликемии для ультраструктуры, функции и выживаемости РТ, достигающей 98, 82 и 67% на сроке 1, 5 и 10 лет [7, 15]. Обращает на себя внимание некоторое отсроченное развитие благоприятных эффектов нормогликемии после СТПИПЖ, что, вероятно, может быть связано с феноменом «метаболической памяти» [5]. Пациенты с СД 1, перенесшие успешную СТПИПЖ, представляют собой модель ремиссии СД, поскольку в результате трансплантации все они достигли эугликемии без сахароснижающей терапии. В качестве отражения возможного благоприятного воздействия эугликемии на функцию РТ может служить статистически значимо более низкий уровень креатинина, а соответственно, более высокая рСКФ у пациентов, перенесших СТПИПЖ [16]. Это подтверждается данными литературы: при проведении гистологических исследований биопсийного материала почечных трансплантатов у больных после ИТП отмечались увеличение толщины базальной мембраны и изменения структуры гепарансульфата [17]. Одним из ключевых механизмов метаболического повреждения эндотелия и РТ рассматривается неферментативное гликирование белковых структур [8]. AGE приводит к фундаментальным изменениям белков, вызывает их повреждения и деградацию, мутации ДНК, непосредственно участвует в прогрессировании поражения почек и является фактором риска сосудистых заболеваний и смертности [18]. Уровень AGE значительно выше у пациентов со сниженной рСКФ даже при отсутствии гипергликемии [19]. Таким образом, можно ожидать, что у пациентов с СД 1 после успешной СТПИПЖ титр AGE уменьшится как за счет снижения образования, так и увеличения их выведения почками. В нашем исследовании при сравнении групп ИТП и СТПИПЖ выявлена статистически значимая разница в уровне AGE, а также статистически значимая корреляция с рСКФ. Сходным образом у пациентов с ТПН обнаруживали обратную связь AGE с рСКФ вне зависимости от наличия СД [10]. В то же время продемонстрировано накопление AGE в эндотелиальной ткани в большей степени у больных СД и ТПН в отличие от пациентов без СД [20]. В целом результаты оценки уровня AGE очень трудно интерпретировать, поскольку не существует стандартизованных методов их определения. Уровень AGE в плазме отражает AGE, связанные с бел-

Таблица 8. Маркеры сосудистой кальцификации

Table 8. Markers of vascular calcification

Параметры	1-я группа СТПИПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p-value, U-тест
FGF23, пмоль/л	0,7 [0,4; 2,1]	4,8 [0,7; 4,0]	0,229
ОПГ, пг/мл	61,5 [48,8; 98,7]	141,1 [59,1; 136,1]	0,05
Фетуин А, нг/мл	325 240,0 [272 590,0; 382 030,0]	294 507,3 [240 010,0; 350 830,0]	0,2

Примечание: поправка Бонферрони  $p_0=0,017$ .

ками с более высокой скоростью обновления (циркулирующие белки). Тканевой уровень AGE в большей степени отражает AGE, связанные с медленно обновляющимися белками, такими как коллаген, что, вероятно, объясняет феномен «метаболической памяти», а именно отсутствие быстрых изменений в отношении диабетических осложнений после достижения нормогликемии и нормализации почечной функции [21]. Обнаружено, что природа RAGE не ограничивается ассоциацией с AGE. Его взаимодействие с HMGB1 и S100 группой белков приводит к активации фермента NADPH-оксидазы 2 (NOX2), продукции активных форм кислорода и транскрипции NF- $\kappa$ B, STAT3, HIF-1 $\alpha$ , AP-1 и CREB, индуцирующих ОС [22]. Все это обуславливает хроническое повреждение тканей и подавление репаративных процессов. Причем накопление лигандов RAGE ассоциировано не только с СД, но и с системным воспалением, атеросклерозом, процессами старения [23].

В ходе нашего исследования при сравнении групп по показателю RAGE выявлена статистически значимая разница. Статистически значимые корреляции RAGE с креатинином и рСКФ согласуются с результатами других наблюдений. В то же время в этих исследованиях во внимание принимался только общий пул рецептора [24]. Кроме того, предполагают, что RAGE может служить не только биомаркером повреждения почек, но и маркером риска смертности [25]. В нашем исследовании получена положительная статистически значимая корреляционная связь RAGE с длительностью предшествующей АГ. Статус гипертензии значимо различался в группе СТПИПЖ до и после операции. В связи с этим корреляции RAGE с показателями фильтрационной функции РТ и с длительностью АГ могут указывать на взаимодействие компонентов метаболической памяти и их возможное влияние на систему ренин-ангиотензин-альдостероновую систему после пересадки, что требует дальнейшего изучения. Разнонаправленные ассоциации AGE-RAGE с уровнем HbA<sub>1c</sub> могут отражать активацию и повышение титра RAGE, обладающих проективным потенциалом при ухудшении гликемического контроля. Повышение уровня 3-НТ ассоциировано с развитием атеросклероза [26, 27], притом что в эксперименте стабилизация гликемии в течение 6 мес не приводит к значительному снижению маркеров ОС у крыс [28].

Во многих работах показано, что сформировавшиеся минеральные и костные нарушения при ХБП, в том числе кальцификация, часто сохраняются и даже прогрессируют после трансплантации как почки, так и СТПИПЖ [29]. ОПГ является связующим звеном между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которые лежат в основе минеральных нарушений при ХБП. В костной ткани соединение RANKL

с RANK запускает внутриклеточный каскад, необходимый для развития и активации остеокластов, что способствует костной резорбции. ОПГ препятствует взаимодействию лиганда с рецептором. В эксперименте продемонстрировано, что у ОПГ-дефицитных мышей развивается кальцификация артерий в сочетании с остеопорозом и множественными переломами. С другой стороны, экспрессия ОПГ определяется в кальцифицированных сосудах. Накопление 3-НТ как компонента системы ОС и его ассоциация с уровнем ОПГ, выявленная в нашем исследовании, позволяют предположить их участие в процессах внескелетной кальцификации [30].

### Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования в настоящее время является одномоментное получение образцов сыворотки у пациентов с различной длительностью посттрансплантационного периода, что затрудняет интерпретацию полученных результатов, учитывая отсутствие их стандартизации.

### Направления дальнейших исследований

Наиболее интересной будет являться динамическая оценка показателей ОС и AGE-RAGE у больных после СТПИПЖ. В настоящее время в рамках научно-исследовательской работы продолжается наблюдение за включенными пациентами данной когорты с этой целью.

### Заключение

ИТП и СТПИПЖ являются хирургическими методами лечения больных СД 1 и ТПН, а в случае СТПИПЖ – достижения стойкой нормогликемии. Однако стойкая компенса-

ция углеводного обмена и нормализация почечной функции не могут считаться гарантией стабилизации состояния пациентов. Значительная коморбидность больных доказывает необходимость тщательного контроля многочисленных классических факторов (артериальное давление, липидный спектр, анемия, длительность диализного периода и др.) с целью сохранения функции обоих трансплантатов. Накопление клинического опыта определяет необходимость изучения протеомных, иммунологических, эпигенетических аспектов патогенеза диабетических осложнений и осложнений ХБП, поскольку изолированная компенсация гипергликемии и уремии не в состоянии обеспечить стойкую стабилизацию. Результаты анализа маркеров «метаболической памяти» могут указывать не только на их непосредственный вклад в персистенцию метаболических последствий СД и ДН, но и возможное участие в развитии возвратной нефропатии. Выявленные тенденции требуют дальнейшего наблюдения за пациентами, включенными в исследование в периоперационном периоде с динамической оценкой показателей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа проведена в рамках выполнения государственного задания Минздрава России (AAAA-A20-120011790181-1).

**Financing.** The study was conducted with government support (AAAA-A20-120011790181-1).

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ДН – диабетическая нефропатия  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
ИТП – изолированная трансплантация почки  
ОПГ – остеопрогерин  
ОС – окислительный стресс  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

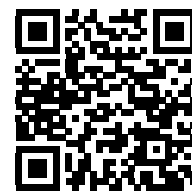
РТ – ренальный трансплантат  
СД – сахарный диабет  
СТПИПЖ – сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы  
ТПН – терминальная стадия почечной недостаточности  
ХБП – хроническая болезнь почек  
HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин  
3-НТ – 3-нитротирозин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ortiz F, Harjutsalo V, Helanterä I, et al. Long-term mortality after kidney transplantation in a nationwide cohort of patients with type 1 diabetes in Finland. *Diabetes Care*. 2019;42:55-61. DOI:10.2337/dc18-1029
- Bahar SG, Devulapally P. Pancreas Transplantation. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(2):8-34 [Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020;22(2):8-34 (in Russian)]. DOI:10.15825/1995-1191-2020-2-8-34
- Столяревич Е.С., Томиллина Н.А. Поздняя дисфункция трансплантационной почки: морфологическая структура, критерии диагностики. *Трансплантология*. 2009;1:19-31 [Stolyarevich ES, Tomilina NA. Late grafted kidney dysfunction: morphological structure, criteria for diagnosis. *Transplantologiya*. 2009;1:19-31 (in Russian)]. DOI:10.23873/2074-0506-2009-0-1-19-31
- Глазунова А.М., Арутюнова М.С., Тарасов Е.В., и др. Влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Сахарный диабет*. 2015;18(2):69-78 [Glazunova AM, Arutyunova MS, Tarasov EV, et al. Late Diabetic Complications in Patients with Type 1 Diabetes who Received Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Sakharnyi diabet*. 2015;18(2):69-78 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2015269-78
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 1998;339(2):69-75. DOI:10.1056/NEJM199807093390202
- Browne S, Gill J, Dong J, et al. The impact of pancreas transplantation on kidney allograft survival. *Am J Transplant*. 2011;11(9):1951-8. DOI:10.1111/j.1600-6143.2011.03627.x
- Yamagishi S, Nakamura N, Suematsu M, et al. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Mol Med*. 2015;21 Suppl. 1(Suppl. 1):S32-40. DOI:10.2119/molmed.2015.00067
- Spadella CT, Machado JL, Lerco MM, et al. Pancreas transplantation prevents cellular oxidative stress in kidneys of alloxan-induced diabetic rats. *Transplant Proc*. 2008;40(2):524-8. DOI:10.1016/j.transproceed.2008.01.050
- Dozio E, Vettoretti S, Caldironi L, et al. Advanced Glycation End Products (AGE) and Soluble Forms of AGE Receptor: Emerging Role as Mortality Risk Factors in CKD. *Biomedicine*. 2020;8(12):638. DOI:10.3390/biomedicine8120638
- Ветчинникова О.Н. Трансплантация почки и костная болезнь: факторы риска развития, диагностика. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;19(1):111-21 [Vetchinnikova ON. Kidney transplantation and bone disease: risk

- factors of development and diagnostics. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2017;19(1):111-21 (in Russian)]. DOI:10.15825/1995-1191-2017-1-111-121
12. Jenssen TG, Lindahl JPH, Reinholdt F, et al. Simultaneous kidney and pancreas transplantation, compared to hyperglycaemia, improves long-term (>8 yrs) outcome in the transplanted kidney. *Diabetologia Clinical and Experimental. Diabetologia*. 2011;54:2417-20.
  13. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, et al. 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? *Am J Transplant*. 2008;8(11):2410-9. DOI:10.1111/j.1600-6143.2008.02414.x
  14. Bhalla V, Nast CC, Stollenwerk N, et al. Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. *Transplantation*. 2003;75(1):66-71. DOI:10.1097/00007890-200301150-00012
  15. Shin S, Jung CH, Choi JY, et al. Long-term effects of pancreas transplant alone on nephropathy in type 1 diabetic patients with optimal renal function. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191421. DOI:10.1371/journal.pone.0191421
  16. Lindahl JP, Reinholdt FP, Eide IA, et al. In patients with type 1 diabetes simultaneous pancreas and kidney transplantation preserves long-term kidney graft ultrastructure and function better than transplantation of kidney alone. *Diabetologia*. 2014;57(11):2357-65. DOI:10.1007/s00125-014-3353-2
  17. Reine TM, Kolseth IB, Meen AJ, et al. Effects of restoring normoglycemia in type 1 diabetes on inflammatory profile and renal extracellular matrix structure after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(1):46-53. DOI:10.1016/j.diabres.2014.10.006
  18. Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:803-13. DOI:10.1016/j.kint.2017.11.034
  19. Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, et al. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism*. 2000;49:1030-5. DOI:10.1053/meta.2000.7738
  20. Nazratun N, Mahmood AA, Kuppusamy UR, et al. Diabetes mellitus exacerbates advanced glycation end product accumulation in the veins of end-stage renal failure patients. *Vasc Med*. 2006;11:245-50. DOI:10.1177/1358863x06072202
  21. Martins LS, Oliveira JC, Vizcaino JR, et al. Advanced Glycation End Products Evolution after Pancreas-Kidney Transplantation: Plasmatic and Cutaneous Assessments. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2189582. DOI:10.1155/2016/2189582
  22. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med (Berl)*. 2009;87(3):235-47. DOI:10.1007/s00109-009-0439-2
  23. Heier M, Margeirsdottir HD, Gaarder M, et al. Soluble RAGE and atherosclerosis in youth with type 1 diabetes: A 5-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:126. DOI:10.1186/s12933-015-0292-2
  24. Thomas MC, Woodward M, Neal B, et al; ADVANCE Collaborative Group. Relationship between levels of advanced glycation end products and their soluble receptor and adverse outcomes in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:1891-7. DOI:10.2337/dc15-0925
  25. Koyama H, Nishizawa Y. AGEs/RAGE in CKD: irreversible metabolic memory road toward CVD? *Eur J Clin Invest*. 2010;40(7):623-35. DOI:10.1111/j.1365-2362.2010.02298.x
  26. Whaley-Connell A, Sowers JR. Oxidative stress in the cardiorenal metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(4):360-5. DOI:10.1007/s11906-012-0279-2
  27. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):410-5. DOI:10.1210/jc.2008-1824
  28. Kowluru RA, Abbas SN, Odenbach S. Reversal of hyperglycemia and diabetic nephropathy: effect of reinstatement of good metabolic control on oxidative stress in the kidney of diabetic rats. *J Diabetes Complications*. 2004;18(5):282-8. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2004.03.002
  29. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез. *Нефрология*. 2017;21(4):30-9 [Egshatyan LV, Mokrysheva NG. Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 1. Classification and pathogenesis. *Nefrologiya*. 2017;21(4):30-9 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39
  30. Vangala C, Pan J, Cotton RT, Ramanathan V. Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:211. DOI:10.3389/fmed.2018.00211

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.06.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Полиморфные варианты гена глутатионредуктазы – новые генетические маркеры предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа

Ю.Э. Азарова<sup>✉</sup>, Е.Ю. Клесова, А.В. Полоников

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена фермента антиоксидантной системы глутатионредуктазы *GSR* с предрасположенностью к сахарному диабету 2-го типа (СД 2).

**Материалы и методы.** В наблюдательном моноцентровом поперечном контролируемом исследовании приняли участие 1032 больных СД 2 (640 женщин, 392 мужчины; средний возраст – 61,1±4,8 года) и 1056 практически здоровых добровольцев (676 женщин, 380 мужчин; средний возраст – 60,9±6,2 года). Пищевые привычки оценивались ретроспективно по данным анкетирования. У всех участников исследования забирали 10 мл крови для генетических и биохимических исследований. Генотипирование полиморфизмов гена *GSR* проводили с использованием технологии iPLEX на геномном времяпролетном масс-спектрометре MassArray Analyzer 4 (Agena Bioscience).

**Результаты.** Нами впервые выявлена взаимосвязь полиморфизмов rs2551715, rs2911678, rs3757918 гена *GSR* и пониженного риска развития СД 2 в русской популяции. При этом протективные эффекты вариантов гена глутатионредуктазы проявлялись только у лиц с нормальной массой тела при условии употребления ими свежих овощей и фруктов, тогда как у лиц, потребляющих недостаточно растительной пищи, а также у всех больных с избыточной массой тела и ожирением защитный эффект *GSR* не наблюдался. У больных СД 2 содержание перекиси водорода и димера глутатиона было резко повышено по сравнению с контролем. Мы также установили, что полиморфизм rs2551715 ассоциирован с пониженным содержанием перекиси водорода в плазме крови больных СД 2, тогда как SNP rs2911678 ассоциирован со снижением концентрации окисленной формы глутатиона. Биоинформатический анализ подтвердил положительный эффект альтернативных аллелей на экспрессию *GSR*, выявил ближайших белковых партнеров фермента и их совместное участие в метаболизме ацетил-коэнзима А, катаболизме перекиси водорода и контроле клеточного редокс-гомеостаза.

**Заключение.** Впервые установлено, что полиморфные варианты гена *GSR* rs2551715, rs2911678, rs3757918 ассоциированы с предрасположенностью к СД 2, но их связь с заболеванием модулируется употреблением свежих овощей и фруктов и зависит от индекса массы тела.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, глутатионредуктаза, однонуклеотидный полиморфизм, индекс массы тела

**Для цитирования:** Азарова Ю.Э., Клесова Е.Ю., Полоников А.В. Полиморфные варианты гена глутатионредуктазы – новые генетические маркеры предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1164–1170. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201101

ORIGINAL ARTICLE

## Polymorphic variants of glutathione reductase – new genetic markers of predisposition to type 2 diabetes mellitus

Iuliia E. Azarova<sup>✉</sup>, Elena Yu. Klyosova, Alexey V. Polonikov

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the associations of three common single nucleotide variants of the gene encoding antioxidant system enzyme, glutathione reductase *GSR* with a predisposition to type 2 diabetes (T2D).

**Materials and methods.** The observational mono-center transverse controlled study involved 1032 type 2 diabetics (640 women, 392 men; mean age 61.1±4.8 years) and 1056 healthy volunteers (676 women, 380 men; mean age 60.9±6.2 years). Eating habits were evaluated retrospectively according to questionnaire data. A 10 ml blood sample was drawn from all participants in the study for genetic and biochemical tests. Genotyping was done with the use of the iPLEX technology on MassArray System.

**Results.** We first identified the relationship of the polymorphisms rs2551715, rs2911678, rs3757918 of the *GSR* gene with a reduced risk of developing T2D in the Russian population. At the same time, the protective effects of the variants of the glutathione reductase gene manifested only in individuals with normal body weight provided they consumed fresh vegetables and fruits, whereas in those with insufficient consumption of plant foods, as well as in all overweight and obese patients, the protective effect of *GSR* was not observed. In patients with T2D, the plasma levels of hydrogen peroxide and the glutathione dimer were sharply increased compared with the controls. We also found that the rs2551715 polymorphism was associated with a lower concentration of hydrogen peroxide in the blood plasma of patients with T2D, while SNP rs2911678 was associated with a decrease in the concentration of the oxidized form of glutathione. Bioinformatical analysis confirmed the positive effect

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Азарова Юлия Эдуардовна** – канд. мед. наук, доц. каф. биологической химии, зав. лаб. биохимической генетики и метаболизма НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии. Тел.: +7(960)696-55-00; e-mail: azzzzar@yandex.ru;

ORCID: 0000-0001-8098-8052

**Клесова Елена Юрьевна** – мл. науч. сотр. лаб. биохимической генетики и метаболизма НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии. ORCID: 0000-0002-1543-9230

**Полоников Алексей Валерьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. биологии, медицинской генетики и экологии, дир. НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии. ORCID: 0000-0001-6280-247X

✉ **Iuliia E. Azarova.** E-mail: azzzzar@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8098-8052

**Elena Yu. Klyosova.** ORCID: 0000-0002-1543-9230

**Alexey V. Polonikov.** ORCID: 0000-0001-6280-247X

of alternative alleles on *GSR* expression and revealed the closest protein partners of the enzyme and their joint participation in the metabolism of acetyl-CoA, the catabolism of hydrogen peroxide and the control of cellular redox homeostasis.

**Conclusion.** Polymorphic variants of the *GSR* gene rs2551715, rs2911678, rs3757918 are associated with a predisposition to T2D, but their relationship with the disease is modulated by the consumption of fresh vegetables and fruits and depends on body mass index.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, glutathione reductase, single nucleotide polymorphism, body mass index

**For citation:** Azarova IuE, Klyosova EYu, Polonikov AV. Polymorphic variants of glutathione reductase – new genetic markers of predisposition to type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (10): 1164–1170. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201101

## Введение

Генетические основы сахарного диабета 2-го типа (СД 2) интенсивно изучаются во всем мире: в период с 2007 г. по настоящий момент проведено более 140 полногеномных ассоциативных исследований, включавших почти 4 млн больных и суммарно установивших 3795 ассоциаций однонуклеотидных вариантов ДНК (SNPs) с различными фенотипами СД 2 [1]. Несмотря на то, что биологическая интерпретация полученных данных представляет собой трудную задачу (абсолютное большинство обнаруженных локусов находится в межгенных спейсерах, некодирующих последовательностях генома и не имеют прямого отношения к патогенезу заболевания), были идентифицированы гены, ассоциированные с инсулинорезистентностью, ожирением, дисфункцией  $\beta$ -клеток и снижением инкретинового ответа [2].

Важным звеном в цепи событий, приводящих к развитию СД 2, является нарушение редокс-гомеостаза, которое характеризуется избыточной продукцией свободнорадикальных соединений, дефицитом антиоксидантной защиты и рассматривается в качестве главного механизма повреждения внутриклеточных сигнальных молекул, результатом чего являются дисфункция островкового аппарата поджелудочной железы и прогрессирующая инсулинорезистентность [3]. В исследованиях последних лет убедительно показано, что неправильное питание, в первую очередь недостаток свежих овощей и фруктов, избыточная масса тела (МТ) и ожирение снижают чувствительность клеток к инсулину и провоцируют манифестацию СД 2 [4, 5]. Баланс в про- и антиоксидантной системе в значительной степени детерминирован способностью клеток поддерживать пул универсального антиоксиданта, глутатиона, в восстановленном состоянии. Ключевым ферментом регенерации функционально активного мономера глутатиона GSH из его димера GSSG является глутатионредуктаза *GSR*. Катализ протекает в присутствии биохимического восстановителя НАДФН·Н<sup>+</sup> (восстановленного никотинамидадениндинуклеатидфосфата) согласно уравнению:  $GSSG + \text{НАДФН} \cdot \text{Н}^+ \rightarrow 2\text{GSH} + \text{НАДФ}^+$ . Скорость реакции зависит от активности белковой части фермента (генетически детерминированной) и, кроме того, определяется обеспеченностью клеток необходимыми кофакторами, в частности НАДФН·Н<sup>+</sup>. Вопросы взаимосвязи между потреблением овощей и фруктов, МТ и полиморфными вариантами генов антиоксидантной системы, таких как ген глутатионредуктазы, на сегодняшний день остаются открытыми и требуют изучения для расшифровки фундаментальных основ заболевания.

**Цель исследования** – изучить ассоциации однонуклеотидных вариантов гена *GSR* rs2551715, rs2911678, rs3757918 с риском СД 2 у больных и здоровых лиц, а также оценить триггерную роль свежих овощей и фруктов в реализации наследственной предрасположенности к СД 2 у носителей различных генотипов *GSR*.

## Материалы и методы

Протокол исследования одобрен Региональным этическим комитетом при Курском государственном меди-

цинском университете (выписка из протокола №10 от 12.12.2016). На основе письменного информированного согласия в исследование были включены больные СД 2, получавшие стационарное лечение на базе эндокринологического отделения Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи с декабря 2016 по октябрь 2019 г. Группу здоровых индивидов составили доноры областной станции переливания крови, а также материал наших предыдущих исследований, депонированный в биобанке НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» [6]. Критерии включения в группы больных и здоровых были подробно описаны нами ранее [7].

Участники исследования были распределены по 2 основным группам: группа больных СД 2 и группа здоровых (контроль). Пациенты с СД 2 и контроль были стратифицированы по потреблению свежих овощей и фруктов и индексу МТ (ИМТ) на 4 подгруппы: в 1-ю вошли больные СД 2 и здоровые лица, ежедневно потребляющие свежие овощи и фрукты и имеющие нормальную МТ (ИМТ < 25); во 2-ю – больные СД 2 и здоровые лица, ежедневно потребляющие растительную пищу и имеющие избыточную МТ или ожирение (ИМТ > 25); в 3-ю – больные СД 2 и здоровые лица, не потребляющие свежие овощи и фрукты каждый день и имеющие нормальную МТ (ИМТ < 25); в 4-ю – больные СД 2 и здоровые лица, не потребляющие овощи и фрукты каждый день и имеющие избыточную МТ или ожирение (ИМТ > 25). ИМТ, статус курения, наследственной отягощенности по СД 2, потребление свежих овощей и фруктов оценивали путем анкетирования. В отношении последнего параметра участникам предлагалось указать, как часто они употребляют в пищу свежие овощи и фрукты и в каких количествах. Ежедневное потребление не менее 6 порций овощей и фруктов (400 г) было классифицировано как достаточное, более редкое или меньшее потребление растительной пищи – как недостаточное в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [8].

Концентрации перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и GSSG определяли с помощью наборов OxiSelect ROS/RNS Assay kit, GSH/GSSG Assay kit (Cell Biolabs, США) флуориметрическим и колориметрическим методом соответственно на микропланшетном ридере Varioscan Flash (Thermo Fisher Scientific, США). Для проведения генетических исследований геномную ДНК выделяли из 5 мл венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизмов гена *GSR* проводили с использованием технологии iPLEX на геномном времяпролетном масс-спектрометре MassArray Analyzer 4 (Agena Bioscience).

Ассоциации генотипов с риском СД 2 изучали методом логистической регрессии с поправкой на пол, возраст и ИМТ с помощью программы SNPStats [9]. Для функционального аннотирования вариантов ДНК использовали онлайн-ресурсы GTEx Portal [10], STRING [11] и GENE Ontology [12]. Количественные биохимические показатели проверяли на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Показатели с нормальным распределением были описаны в формате «среднее значение ±

**Таблица 1. Демографические и клинические характеристики участников исследования****Table 1. Demographic and clinical characteristics of study subjects**

Параметры сравнения	Контроль (n=1064)	Больные СД 2 (n=1032)	p
Возраст, лет (ср. ± ст. от.)	61,00±7,82	61,42±10,58	0,308
Мужчины, абс. (%)	392 (36,8)	363 (35,2)	0,453
Женщины, абс. (%)	672 (63,2)	669 (64,8)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (ср. ± ст. от.)	27,04±3,55	32,08±6,71	<0,0001
Ежедневно потребляющие овощи и фрукты, абс. (%)	886 (83,3)	504 (48,8)	<0,0001
Курящие, абс. (%)	308 (28,9)	232 (22,5)	0,0009
Стаж диабета, Me [Q1; Q3]	–	10,03 [4; 14]	–
Наследственная отягощенность, абс. (%)	–	400 (38,8)	–
HbA <sub>1c</sub> , %, Me [Q1; Q3]	4,58 [4,11; 4,87]	9,10 [7,90; 11,00]	<0,0001
Глюкоза крови натощак, Me [Q1; Q3]	4,71 [4,39; 4,84]	12,00 [9,49; 14,90]	<0,0001
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	3,06 [2,86; 3,12]	4,93 [4,14; 5,90]	<0,0001
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,74 [1,60; 1,79]	3,10 [2,50; 4,05]	<0,0001
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,47 [1,36; 1,62]	0,84 [0,73; 1,00]	<0,0001
ТАГ, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,15 [0,98; 1,23]	2,17 [1,55; 2,93]	<0,0001

Примечание. HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТАГ – триацилглицеролы, ст. от. – стандартное отклонение.

**Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов GSR у больных СД 2 и здоровых лиц****Table 2. Frequencies of alleles and genotypes of GSR polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) and healthy individuals**

SNP гена GSR	Генотип/аллель	Контроль (n=1064)	Больные СД 2 (n=1032)	ОШ* (95% ДИ)*	p*
rs2551715 (C>T)	C/C	317 (30,6)	356 (34,8)	1,00	
	C/T	526 (50,7)	490 (47,9)	0,79 (0,65–0,97) <sup>D</sup>	0,028 <sup>D</sup>
	T/T	194 (18,7)	177 (17,3)	0,89 (0,79–1,01)	0,067
	T	0,441	0,413		
rs2911678 (T>A)	T/T	535 (51,2)	540 (52,8)	1,00	
	T/A	425 (40,7)	418 (40,9)	0,73 (0,50–1,07) <sup>R</sup>	0,110 <sup>R</sup>
	A/A	85 (8,1)	64 (6,3)	0,92 (0,80–1,05)	0,207
	A	0,285	0,267		
rs3757918 (T>C)	T/T	309 (29,6)	310 (30,1)	1,00	
	T/C	506 (48,5)	512 (49,7)	0,86 (0,68–1,09) <sup>R</sup>	0,210 <sup>R</sup>
	C/C	229 (21,9)	208 (20,2)	0,96 (0,85–1,08)	0,469
	C	0,462	0,45		

Примечание. D – доминантная модель, R – рецессивная модель; \*расчет выполнен с поправкой на пол, возраст и ИМТ.

стандартное отклонение», в качестве теста для оценки статистической значимости различий между группами использовали тест Стьюдента. Показатели с ненормальным распределением описывали с использованием медианы, 1 и 3-го квартиля в формате медианы – Me [Q1; Q3], критерий Манна–Уитни применяли для тестирования статистической значимости результатов расчетов. Выявленные межгрупповые отличия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследовании приняли участие 2096 жителей Центральной России, преимущественно Курской области, из которых 1032 человека составили группу больных СД 2 и 1064 здоровых индивида вошли в группу контроля (табл. 1). Пациенты с СД 2 и здоровые отличались по своему отношению к растительной пище: только 48,8% боль-

ных ежедневно потребляли достаточно свежих овощей и фруктов (в среднем 6 порций массой около 400 г согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, тогда как значение этого показателя в группе контроля составило 83,3%. У больных СД 2 также выявлены классические нарушения углеводного и липидного обмена.

Частоты аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов гена GSR представлены в табл. 2. Все исследованные SNPs находились в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга. Статистически значимых различий в частотах аллелей не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Генотипы C/T-T/T варианта rs2551715 были значимо ассоциированы с пониженным риском развития СД 2 (отношение шансов – ОШ 0,82, 95% доверительный интервал – ДИ 0,69–0,99;  $p = 0,041$ ). Ассоциация оставалась значимой и после введения поправки на пол, возраст и ИМТ (ОШ 0,79, 95% ДИ 0,65–0,97;

**Таблица 3. Частоты аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов GSR у больных СД 2 и здоровых лиц, стратифицированных по потреблению овощей и фруктов и ИМТ****Table 3. Frequencies of alleles and genotypes of GSR polymorphisms in patients with T2D and healthy individuals, stratified by fruit and vegetable consumption and BMI**

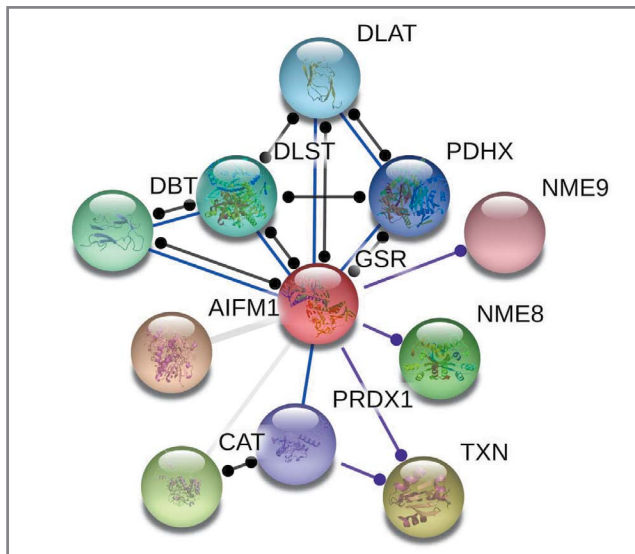
Потребляющие достаточно овощей и фруктов									
SNP гена GSR	Генотип/ аллель	ИМТ<25				ИМТ>25			
		Контроль (n=174)	Больные СД 2 (n=64)	ОШ <sup>R</sup> (95% ДИ) <sup>R</sup>	P <sup>R</sup>	Контроль (n=712)	Больные СД 2 (n=440)	ОШ <sup>R</sup> (95% ДИ) <sup>R</sup>	P <sup>R</sup>
rs2551715 (C>T)	C/C	54 (31,8)	25 (40,3)	1,00		211 (30,6)	151 (34,6)	1,00	
	C/T	74 (43,5%)	31 (50,0)		0,008	358 (52,0)	210 (48,2)		0,890
	T/T	42 (24,7)	6 (9,7)	0,33 (0,13–0,82)		120 (17,4)	75 (17,2)	0,98 (0,71–1,34)	
rs2911678 (T>A)	T/T	81 (49,7)	35 (57,4)	1,00		361 (51,1)	238 (54,5)	1,00	
	T/A	66 (40,5)	25 (41)		0,023	293 (41,5)	173 (39,6)		0,320
	A/A	16 (9,8)	1 (1,6)	0,16 (0,02–0,98)		52 (7,4)	26 (6,0)	0,78 (0,48–1,28)	
rs3757918 (T>C)	T/T	47 (28,1)	17 (27,0)	1,00		203 (29,0)	142 (32,3)	1,00	
	T/C	84 (50,3)	41 (65,1)		0,012	346 (49,4)	213 (48,4)		0,310
	C/C	36 (21,6)	5 (7,9)	0,32 (0,12–0,86)		152 (21,7)	85 (19,3)	0,86 (0,64–1,15)	
Потребляющие недостаточно овощей и фруктов									
	Генотип/ аллель	ИМТ<25				ИМТ>25			
		Контроль (n=46)	Больные СД 2 (n=68)	ОШ* (95% ДИ)*	P*	Контроль (n=132)	Больные СД 2 (n=460)	ОШ* (95% ДИ)*	P*
rs2551715 (C>T)	C/C	12 (26,1)	22 (32,4)	1,00		40 (30,3)	158 (34,6)	1,00	
	C/T	24 (52,2)	33 (48,5)		0,970	70 (53,0)	216 (47,3)		0,80
	T/T	10 (21,7)	13 (19,1)	0,98 (0,37–2,56)		22 (16,7)	83 (18,2)	1,07 (0,64–1,80)	
rs2911678 (T>A)	T/T	21 (46,7)	32 (47,1)	1,00		72 (55,0)	235 (51,5)	1,00	
	T/A	17 (37,8)	30 (44,1)		0,320	49 (37,4)	190 (41,7)		0,89
	A/A	7 (15,6)	6 (8,8)	0,54 (0,16–1,80)		10 (7,6)	31 (6,8)	0,95 (0,45–2,00)	
rs3757918 (T>C)	T/T	15 (33,3)	16 (23,5)	1,00		44 (33,6)	135 (29,4)	1,00	
	T/C	18 (40,0)	38 (55,9)		0,360	58 (44,3)	220 (47,9)		0,76
	C/C	12 (26,7)	14 (20,6)	0,65 (0,26–1,64)		29 (22,1)	104 (22,7)	1,07 (0,67–1,72)	

Примечание. R – рецессивная модель; \*все расчеты выполнены с поправкой на пол и возраст.

$p=0,028$ ). Статистически значимых различий по генотипам локусов rs2911678 и rs3757918 не установлено ( $p>0,05$ ).

Принимая во внимание тот факт, что растительная пища служит источником экзогенных антиоксидантов, а изучаемый ген GSR непосредственно вовлечен в эндогенный ресинтез антиоксиданта глутатиона, нам представлялось важным провести оценку влияния потребления свежих овощей и фруктов на ассоциации полиморфизмов GSR с риском развития СД 2. Поскольку самым мощным фактором риска СД 2 является ожирение, анализ в подгруппах участников исследования с различным отношением к овощам и

фруктам проводили с учетом ИМТ. Все исследованные полиморфизмы GSR оказались значимо ассоциированы с пониженным риском развития СД 2 в подгруппе пациентов, ежедневно потребляющих достаточное количество овощей и фруктов и имеющих нормальную МТ (табл. 3). Так, генотип T/T rs2551715 в 2,5 раза реже отмечался у больных СД 2 по сравнению с контролем ( $p=0,008$ ); генотип A/A rs2911678 – в 6 раз ( $p=0,023$ ); генотип C/C rs3757918 – в 2,7 раза ( $p=0,012$ ). Примечательно, что у больных с нормальной МТ, не потребляющих ежедневно достаточно овощей и фруктов, ассоциация полиморфизмов гена GSR с



**Рис. 1. Сеть белков, образуемая GSR.**

*Примечание.* AIFM1 – апоптозиндуцирующий фактор 1, митохондриальный; CAT – каталаза; DBT – дигидролипоамид-ветвящая-трансацилаза, компонент E2; DLAT – идиголипоамид-S-ацетилтрансфераза; DLST – дигидролипоамид-S-сукцинилтрансфераза; PDHX – пируватдегидрогеназа, X-компонент; PRDX1 – пероксиредоксин 1; NME8 – тиоредоксин-доменсодержащий белок 3; NME9 – тиоредоксин-доменсодержащий белок 6; TXN – тиоредоксин.

**Fig. 1. Protein network formed by GSR.**

риском СД 2 не наблюдалась. Протективный эффект *GSR* в отношении риска СД 2 также нивелировался у пациентов с ИМТ>25, независимо от их отношения к свежим овощам и фруктам ( $p>0,05$ ).

Анализ гаметического неравновесия по сцеплению показал, что rs2551715 сцеплен с rs2911678 ( $D'=0,9014$ ,  $p<0,0001$ ), а rs2911678 сцеплен с rs3757918 ( $D'=0,9362$ ,  $p<0,0001$ ). Установлены следующие гаплотипы у больных СД 2: С-Т-Т (38,7%), Т-А-С (24,7%), С-Т-С (18,5%), Т-Т-Т (15,2%), порядок аллелей в которых соответствует полиморфизмам rs2551715-rs2911678-rs3757918. Анализ частот гаплотипов у больных и здоровых не выявил значимых различий ни в основных, ни дополнительных группах ( $p>0,05$ ).

Оценка редокс-статуса 588 участников исследования показала, что уровень  $H_2O_2$  в плазме 426 больных ( $3,60\pm 1,54$  мкмоль/л) был значительно выше такового в плазме 153 здоровых ( $2,88\pm 1,10$  мкмоль/л,  $p=0,0009$ ). Содержание окисленного глутатиона GSSG было также выше в группе пациентов с СД 2 ( $2,10\pm 1,70$  мкмоль/л) по сравнению с контролем ( $1,15\pm 0,76$  мкмоль/л,  $p=0,0008$ ). При анализе взаимосвязей между генотипами *GSR* и биохимическими показателями редокс-статуса больных СД 2 было обнаружено, что генотипы С/Т-Т/Т rs2551715 ассоциированы со снижением уровня  $H_2O_2$  в плазме на 0,32 мкмоль/л (95% ДИ -0,61–0,02,  $p=0,039$ ), тогда как генотипы Т/А-А/А rs2911678 значимо ассоциированы со снижением концентрации GSSG на 0,45 мкмоль/л (95% ДИ -0,85–0,06,  $p=0,024$ ).

Анализ взаимодействий *GSR* с другими генами на уровне белковых продуктов, выполненный с помощью инструмента STRING, показал, что глутатионредуктаза образует сеть из 10 белков (рис. 1), с 5 из которых фермент связан физически. Анализ обогащения терминами генов онтологий Gene

Ontology обнаружил, что 4 фермента – дигидролипоамид-S-ацетилтрансфераза (DLAT), пируватдегидрогеназа (PDHX), дигидролипоамид-S-сукцинилтрансфераза (DLST) и дигидролипоамид-ветвящая-трансацилаза (DBT) – обеспечивают метаболизм ацетил-коэнзима А – ацетил-КоА ( $p=3,06\times 10^{-6}$ ,  $FDR=8,06\times 10^{-3}$ ). Другие 6 белков сети: тиоредоксин (TXN), пероксиредоксин 1 (PRDX1), тиоредоксин-доменсодержащий белок 3 (NME8), тиоредоксин-доменсодержащий белок 6 (NME9), каталаза (CAT), митохондриальный апоптозиндуцирующий фактор 1 (AIFM1) совместно с *GSR* ответственны за катаболизм  $H_2O_2$  ( $p=1,42\times 10^{-4}$ ,  $FDR=4,89\times 10^{-2}$ ) и поддержание редокс-гомеостаза ( $p=1,01\times 10^{-9}$ ,  $FDR=1,59\times 10^{-5}$ ). Таким образом, с одной стороны, глутатионредуктаза получает от ферментов метаболизма ацетил-КоА восстановительные эквиваленты, необходимые для ресинтеза GSH из GSSG, а с другой – обеспечивает тиоредоксины и пероксиредоксины мономером глутатиона, способствуя снижению окислительной напряженности митохондриального матрикса.

Согласно данным GTEx Portal минорные аллели всех изучаемых SNPs связаны с увеличением экспрессии гена *GSR* в поджелудочной железе, нервной системе, подкожной и висцеральной жировой ткани. Те же аллели *GSR* усиливают экспрессию гена *UBXN8*, контролирующего деградацию продуктов неправильного фолдинга цитоплазматических белков, в подкожной жировой, нервной и скелетной мышечной ткани.

## Обсуждение

Глутатионредуктаза *GSR* – это регуляторный фермент антиоксидантной системы, главная функция которого заключается в поддержании внутриклеточного пула восстановленного глутатиона GSH. Только в форме мономера (GSH) глутатион способен осуществлять свои функции, включающие не только связывание активных форм кислорода и азота, канцерогенов, поллютантов, ксенобиотиков, но и секвестрирование, хранение, транспорт  $H_2O_2$  и цистеина, ассимиляцию серы, созревание железосерных кластеров различных белков, а также участие в регуляции редокс-сигнализации на уровне транскрипционных факторов. Глутатионредуктаза существует в виде двух изоформ, митохондриальной и цитозольной, и таким образом защищает все компартменты клетки от свободнорадикальных соединений [13].

Выполненное нами исследование в русской популяции выявило взаимосвязь трех полиморфизмов rs2551715, rs2911678, rs3757918 в интронах гена *GSR* с пониженным риском развития СД 2, тем самым впервые свидетельствуя о вовлеченности гена глутатионредуктазы в патогенез этого заболевания. В литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению *GSR* при бронхиальной астме [14], ишемической болезни сердца [15] и гемолитической анемии [16]. Данные о связи *GSR* и СД 2 отсутствуют. Проведенный нами биоинформатический анализ установил, что минорные аллели всех трех SNPs гена глутатионредуктазы, включенных в исследование, увеличивают экспрессию *GSR* в поджелудочной железе, нервной системе, подкожной и висцеральной жировой ткани. В островках Лангерганса эти эффекты особенно важны ввиду низкой обеспеченности  $\beta$ -клеток антиоксидантами. Экспериментальные данные GTEx также свидетельствуют о коэкспрессии *GSR* с геном *UBXN8*, белковый продукт которого активирует разрушение продуктов несовершенного фолдинга белков в цитоплазме клеток и предотвращает сопряженный с избыточной генерацией активных форм кислорода стресс эндоплазматического ретикула. Кон-



центрация  $H_2O_2$  и окисленного глутатиона у больных СД 2 в нашем исследовании значимо превышала соответствующие показатели контрольной группы, что было описано ранее [17]. Положительный эффект альтернативных аллелей изучаемых вариантов *GSR* на редокс-баланс показан только в нашем исследовании: полиморфизм rs2551715 ассоциирован со снижением концентрации  $H_2O_2$  у больных СД 2, тогда как rs2911678 ассоциирован со снижением уровня окисленного глутатиона.

По всей видимости, ассоциация *GSR* с предрасположенностью к заболеванию модулируется внешними факторами: в нашем исследовании протективный эффект минорных аллелей изучаемых полиморфизмов *GSR* отмечен только у пациентов с нормальной МТ, ежедневно потребляющих не менее 6 порций свежих овощей и фруктов. Именно растительная пища служит природным источником витаминов и антиоксидантов, способным восполнить их эндогенный дефицит. Оценка связи потребления свежих овощей и фруктов с СД 2 по данным литературы неоднозначна. Так, P. Carter и соавт. [18] установили, что ежедневное потребление свежих овощей и фруктов снижает риск заболевания на 14%, тогда как H. Voeding и соавт. [19] исключили наличие прямой связи между количеством потребляемой растительной пищи и риском СД 2. A. Соорег и соавт. [20] рассчитали, что потребление свежих овощей, фруктов и их сочетаний снижает риск СД 2 на 25, 28 и 32% соответственно. Обратная связь между количеством растительной пищи и риском заболевания показана в исследовании I. Muraki и соавт. [21], включавшем 150 тыс. женщин и 35 тыс. мужчин, а также в метаанализе M. Li и соавт. [22]. В последнем рассчитано, что даже потребление 4 порций фруктов в день снижает риск развития СД 2 на 7%. Протективный в плане риска развития диабета эффект свежих овощей и фруктов может быть связан с тем, что, во-первых, флавоноид кверцетин, компонент растительной пищи, повышает экспрессию *GSR* и увеличивает активность фермента, что доказано в экспериментах на крысах [23] и человеческих клеточных линиях [24], а также стимулирует транслокацию транспортеров глюкозы-4 (GLUT4) к мембранам миоцитов и ингибирует глюкозо-6-фосфатазу в печени, способствуя нормализации гликемического профиля [25]. Во-вторых, показано, что кверцетин и полиоксифенолы растительной пищи активируют экспрессию редокс-чувствительного транскрипционного фактора Nrf2, запускающего транскрипцию ключевых антиоксидантных ферментов в ответ на активные формы кислорода и подавляющего провоспалительные эффекты ядерного транскрипционного фактора  $\kappa B$  [26].

Факт наличия протективных ассоциаций гена *GSR* в отношении риска СД 2 исключительно у пациентов с ИМТ < 25 подчеркивает возможность существования по крайней мере двух патогенетических вариантов заболевания. Первый характерен для лиц с нормальной МТ и включает нарушения секреции инсулина  $\beta$ -клетками при одновременном уменьшении их числа как главный механизм развития диабетической гипергликемии. В этих условиях

$\beta$ -клетки демонстрируют модуль экспрессии, соответствующий разным стадиям дедифференцировки [27]. Чувствительность тканей к инсулину у таких пациентов, как правило, сохранена. Вторым вариантом патогенеза наблюдается у больных с избыточной МТ или ожирением и включает как дисфункцию  $\beta$ -клеток, так и инсулинорезистентность. Существуют две точки зрения касательно последовательности возникновения этих патофизиологических феноменов. Согласно первой – несостоятельность инсулинпродуцирующего аппарата поджелудочной железы первична и именно гиперинсулинемия, а не гипергликемия вызывает инсулинорезистентность периферических тканей. В экспериментах на мышах [28] показано, что кормление жирной пищей приводит к гиперинсулинемии натощак уже на 3–4-й день при нормальной концентрации глюкозы. Кроме того, внутриклеточные медиаторы, например активные формы кислорода и длинноцепочечные жирные кислоты, также усиливают секрецию инсулина [29], что приводит к развитию белой жировой ткани, активации выброса из адипоцитов провоспалительных цитокинов, жировой инфильтрации печени и гиперпродукции триацилглицеролов, секретируемых печенью в кровь в виде липопротеинов очень низкой плотности. Согласно второй гипотезе инсулинорезистентность предшествует дисфункции  $\beta$ -клеток, выступая в качестве ее триггера и вызывая нарушение транслокации транспортеров глюкозы GLUT4 к мембране в скелетных миоцитах и адипоцитах, а также неспособность протеинкиназы B (Akt) ингибировать белок FOXO1, что, в свою очередь, активирует экспрессию ключевых ферментов глюконеогенеза и увеличивает продукцию глюкозы печенью [30].

## Заключение

Нами впервые установлена ассоциация полиморфизмов гена глутатионредуктазы с пониженным риском развития СД 2. Механизм взаимосвязи данных вариантов с заболеванием может объясняться более выраженным синтезом фермента у носителей минорных аллелей, что проявляется снижением концентрации  $H_2O_2$  и окисленного глутатиона в плазме крови. Данная ассоциация модулируется антиоксидантными эффектами внешней среды, а именно потреблением свежих овощей и фруктов, способствующим проявлению защитных эффектов полиморфных вариантов гена *GSR* в отношении риска развития заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №20-15-00227).

**Funding.** The study was supported by Russian Science Foundation (Project №20-15-00227)

## Список сокращений

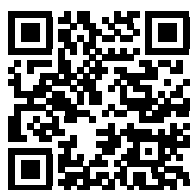
Ацетил-КоА – ацетил-коэнзим А  
ДИ – доверительный интервал  
ИМТ – индекс массы тела  
МТ – масса тела

ОШ – отношение шансов  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
 $H_2O_2$  – перекись водорода  
Me – медиана

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-81. DOI:10.1016/j.diabres.2018.02.023
2. Krentz NA, Gloyn AL. Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(4):202-12. DOI:10.1038/s41574-020-0325-0
3. Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J.* 2016;473(24):4527-50. DOI:10.1042/BCJ20160503C
4. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, et al. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation.* 2010;121(11):1356-64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876185
5. Cederberg H, Stančáková A, Kuusisto J, et al. Family history of type 2 diabetes increases the risk of both obesity and its complications: is type 2 diabetes a disease of inappropriate lipid storage. *J Intern Med.* 2015;277(5):540-51. DOI:10.1111/joim.12289
6. Азарова Ю.Э., Клесова Е.Ю., Сакали С.Ю., Ковалев А.П. Вклад полиморфизма rs11927381 гена IGF2BP2 в патогенез сахарного диабета 2 типа. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2020;6(1):9-19 [Azarova IE, Klyosova EYu, Sakali SYu, Kovalev AP. Contribution of rs11927381 polymorphism of the IGF2BP2 gene to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy.* 2020;6(1):9-19 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-2
7. Азарова Ю.Э., Клесова Е.Ю., Самгина Т.А., и др. Роль полиморфных вариантов гена СУВА в патогенезе сахарного диабета 2 типа. *Медицинская генетика.* 2019;18(8):37-48 [Azarova YuE, Klyosova EYu, Samgina TA, et al. Role of cyba gene polymorphisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskaja genetika.* 2019;18(8):37-48 (in Russian)]. DOI:10.25557/2073-7998.2019.08.37-48
8. World Health Organization. Global report on diabetes: executive summary (№WHO/NMH/NVI/16.3). World Health Organization, 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204874>. Accessed: 17.05.2020.
9. SNPStats [updated 2018; cited 2019 June 13]. Available at: <https://www.snpstats.net>. Accessed: 17.05.2020.
10. GTex Portal [updated 2019; cited 2019 June 13]. Available at: [www.gtexportal.org](http://www.gtexportal.org). Accessed: 17.05.2020.
11. STRING [updated 2019; cited 2019 June 13]. Available at: <https://string-db.org>. Accessed: 17.05.2020.
12. Gene Ontology [updated 2019 June 9; cited 2019 June 13]. Available at: <http://geneontology.org>. Accessed: 17.05.2020.
13. García-Giménez JL, Pallardó FV. Maintenance of glutathione levels and its importance in epigenetic regulation. *Front Pharmacol.* 2014(5):88. DOI:10.3389/fphar.2014.00088
14. Polonikov AV, Ivanov VP, Bogomazov AD, et al. Antioxidant defense enzyme genes and asthma susceptibility: gender-specific effects and heterogeneity in gene-gene interactions between pathogenetic variants of the disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:708903. DOI:10.1155/2014/708903
15. Lubrano V, Balzan S. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World J Exp Med.* 2015;5(4):218-24. DOI:10.5493/wjem.v5.i4.218
16. Lindbergh E. Hemolytic anemia in disorders of red cell metabolism. Springer Science and Business Media, 2012.
17. Lagman M, Ly J, Saing T, et al. Investigating the causes for decreased levels of glutathione in individuals with type II diabetes. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118436. DOI:10.1371/journal.pone.0118436
18. Carter P, Gray LJ, Troughton J, et al. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c4229. DOI:10.1136/bmj.c4229
19. Boeing H, Bechthold A, Bub A, et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr.* 2012;51(6):637-63. DOI:10.1007/s00394-012-0380-y
20. Cooper AJ, Sharp SJ, Lentjes MA, et al. A prospective study of the association between quantity and variety of fruit and vegetable intake and incident type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1293-300. DOI:10.2337/dc11-2388
21. Muraki I, Imamura F, Manson JE, et al. Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. *BMJ.* 2013;347:f5001. DOI:10.1136/bmj.f5001
22. Li M, Fan Y, Zhang X, et al. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2014;4(11):e005497. DOI:10.1136/bmjopen-2014-005497
23. González-Esquivel AE, Charles-Niño CL, Pacheco-Moisés FP, et al. Beneficial effects of quercetin on oxidative stress in liver and kidney induced by titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles in rats. *Toxicol mech methods.* 2015;25(3):166-75. DOI:10.3109/15376516.2015.1006491
24. Granado-Serrano AB, Martín MA, Bravo L, et al. Quercetin modulates Nrf2 and glutathione-related defenses in HepG2 cells: Involvement of p38. *Chem Biol Interact.* 2012;195(2):154-64. DOI:10.1016/j.cbi.2011.12.005
25. Xu L, Li Y, Dai Y, Peng J. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. *Pharmacol Res.* 2018;130:451-65. DOI:10.1016/j.phrs.2018.01.015
26. Cardozo LF, Pedruzzi LM, Stenvinkel P, et al. Nutritional strategies to modulate inflammation and oxidative stress pathways via activation of the master antioxidant switch Nrf2. *Biochimie.* 2013;95(8):1525-33. DOI:10.1016/j.biochi.2013.04.012
27. Axelsson AS, Mahdi T, Nenonen HA, et al. Sox5 regulates beta-cell phenotype and is reduced in type 2 diabetes. *Nat Commun.* 2017;8:15652. DOI:10.1038/ncomms15652
28. Turner N, Kowalski GM, Leslie SJ, et al. Distinct patterns of tissue-specific lipid accumulation during the induction of insulin resistance in mice by high-fat feeding. *Diabetologia.* 2013;56(7):1638-48. DOI:10.1007/s00125-013-2913-1
29. Corkey BE. Diabetes: Have we got it all wrong? Insulin hypersecretion and food additives: cause of obesity and diabetes? *Diabetes Care.* 2016;35(12):2432-7. DOI:10.2337/dc12-0825
30. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2017;23(7):804-14. DOI:10.1038/nm.4350

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.06.2020



OMNIDOCTOR.RU

# Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации

О.О. Голоунина<sup>✉1</sup>, Ж.Е. Белая<sup>2</sup>, Л.Я. Рожинская<sup>2</sup>, Е.И. Марова<sup>2</sup>, М.Ю. Пикун<sup>3</sup>, П.М. Хандаева<sup>2</sup>, С.Д. Арапова<sup>2</sup>, Л.К. Дзеранова<sup>2</sup>, Н.С. Кузнецов<sup>2</sup>, В.В. Фадеев<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>2</sup>, И.И. Дедов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить клинико-лабораторные характеристики и отдаленные результаты лечения когорты больных с АКТГ-эктопированным синдромом – АКТГ-ЭС (АКТГ – аденокортикотропный гормон).

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное наблюдательное одноцентровое одномоментное исследование 130 пациентов с АКТГ-ЭС. Проанализированы демографические сведения о пациентах, данные анамнеза, результаты гормональных и инструментальных исследований на до- и послеоперационном этапах, отдаленные результаты лечения.

**Результаты.** Возраст на момент диагностики заболевания составил от 12 до 74 лет (Me 40 лет [28; 54]). Длительность заболевания с момента появления симптомов до верификации диагноза – от 2 до 168 мес (Me 17,5 мес [7; 46]). В 81 (62,3%) случае первичный очаг локализовался в легком, в 9 – в средостении, в 7 – в поджелудочной железе, в 5 – в надпочечнике, по 1 случаю – в слепой кишке и червеобразном отростке, у 1 пациента причиной АКТГ-ЭС оказался медулярный рак щитовидной железы, в 25 (19,2%) случаях установить локализацию нейроэндокринной опухоли (НЭО) не удалось. Медиана периода наблюдения составила 27 мес [9,75; 61,0], максимально 372 мес. Первичный очаг удален у 82 (63,1%) больных, двусторонняя адреналэктомия по жизненным показаниям выполнена 23 (17,7%) пациентам, из них 16 – с НЭО неустановленной локализации, 7 – с целью контроля тяжелого течения гиперкортицизма после нерадикального хирургического лечения. Метастазы выявлены у 25 (19,2%). На момент последнего наблюдения 59 (72%) пациентов в ремиссии заболевания, у 12 (14,6%) развился рецидив, 26 (20%) умерли от полиорганной недостаточности ( $n=18$ ), тромбоэмболии легочной артерии ( $n=4$ ), осложнений хирургического вмешательства ( $n=2$ ), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания ( $n=1$ ), COVID-19 ( $n=1$ ).

**Заключение.** Наиболее частым источником АКТГ-ЭС являются НЭО бронхолегочной локализации (62,3%). Радикальное хирургическое лечение в большинстве случаев позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания (72%), однако частота летальности (20%) и рецидивов заболевания (14,6%) остается высокой.

**Ключевые слова:** АКТГ-эктопированный синдром, нейроэндокринная опухоль, гиперкортицизм, карциноид легкого, карциноид тимуса, хирургическое лечение, отдаленные результаты

**Для цитирования:** Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Марова Е.И., Пикун М.Ю., Хандаева П.М., Арапова С.Д., Дзеранова Л.К., Кузнецов Н.С., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1171–1178. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201102

ORIGINAL ARTICLE

## Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization

Olga O. Golounina<sup>✉1</sup>, Zhanna E. Belaya<sup>2</sup>, Liudmila Ya. Rozhinskaya<sup>2</sup>, Evgeniya I. Marova<sup>2</sup>, Michail Yu. Pikunov<sup>3</sup>, Patimat M. Khandaeva<sup>2</sup>, Svetlana D. Arapova<sup>2</sup>, Larisa K. Dzeranova<sup>2</sup>, Nikolai S. Kuznetsov<sup>2</sup>, Valentin V. Fadeev<sup>1</sup>, Galina A. Melnichenko<sup>2</sup>, Ivan I. Dedov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Голоунина Ольга Олеговна** – студентка Международной школы «Медицина будущего» (ЦИОП) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
Тел: +7(910)404-15-63; e-mail: olga.golounina@mail.ru;  
ORCID: 0000-0003-2320-1051

**Белая Жанна Евгеньевна** – д-р мед наук, зав. отд-нием нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-6674-6441

**Рожинская Людмила Яковлевна** – д-р мед наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-7041-0732

**Марова Евгения Ивановна** – д-р мед наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5130-4157

**Пикун Михаил Юрьевич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0003-0559-4461

<sup>✉</sup>**Olga O. Golounina.** E-mail: olga.golounina@mail.ru;  
ORCID: 0000-0003-2320-1051

**Zhanna E. Belaya.** ORCID: 0000-0002-6674-6441

**Liudmila Ya. Rozhinskaya.** ORCID: 0000-0001-7041-0732

**Evgeniya I. Marova.** ORCID: 0000-0002-5130-4157

**Michail Yu. Pikunov.** ORCID: 0000-0003-0559-4461

**Abstract**

**Aim.** To study the clinical, biochemical characteristics, treatment results and follow-up of patients with ectopic ACTH syndrome – EAS (ACTH – adrenocorticotrophic hormone).

**Materials and methods.** A retrospective, observational, single-center study of 130 patients with EAS. Demographic information of patients, medical history, results of laboratory and instrumental investigations at the pre- and postoperative stages and follow-up of EAS were analyzed.

**Results.** The mean age at the diagnosis ranged from 12 to 74 years (*Me* 40 years [28; 54]). The duration of the disease from the onset of symptoms to the verification of the diagnosis varied from 2 to 168 months (*Me* 17.5 months [7; 46]). Eighty-one (62,3%) patients had bronchopulmonary NET, 9 – thymic carcinoid, 7 – pancreatic NET, 5 – pheochromocytoma, 1 – cecum NET, 1 – appendix carcinoid tumor, 1 – medullary thyroid cancer and 25 (19,2%) had an occult source of ACTH. The median follow-up period of patients was 27 months [9.75; 61.0] with a maximum follow-up of 372 months. Currently, primary tumor was removed in 82 (63,1%) patients, bilateral adrenalectomy was performed in 23 (18%) patients, in 16 of them there was an occult source of ACTH-producing NET and in 7 patients – in order to control hypercortisolism after non-successful surgical treatment. Regional and distant metastases were revealed in 25 (19,2%) patients. At the time of the last observation 59 (72%) patients were exhibited a full recovery, 12 (14,6%) – had relapse of the disease and 26 (20%) – died from multiple organ failure (*n*=18), pulmonary embolism (*n*=4), surgical complications (*n*=2), disseminated intravascular coagulation syndrome (*n*=1) or COVID-19 (*n*=1).

**Conclusion.** In our cohort of patients bronchopulmonary NET are the most frequent cause of EAS (62,3%). Surgical treatment leads to remission of hypercortisolism in 72% cases; the proportion of relapse (14,6%) and fatal outcome (20%) remains frequent in EAS.

**Keywords:** ectopic ACTH syndrome, neuroendocrine tumor, hypercortisolism, bronchial carcinoid, thymic carcinoid, surgical treatment, long-term results

**For citation:** Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, Marova EI, Pikunov MYu, Khandaeva PM, Arapova SD, Dzeranova LK, Kuznetsov NS, Fadeev VV, Melnichenko GA, Dedov II. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (10): 1171–1178. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201102

**Введение**

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – тяжелое эндокринное заболевание, сопровождающееся широким спектром симптомов и осложнений вследствие длительного воздействия на организм избыточного количества глюкокортикоидов. Среди спектра нозологий, приводящих к гиперкортицизму, до 80% случаев составляют аденокортикотропный гормон (АКТГ)-секретирующие аденомы гипофиза (болезнь Иценко–Кушинга – БИК). Значительно более редким вариантом ЭГ является АКТГ-эктопированный синдром (АКТГ-ЭС), обусловленный избыточной продукцией АКТГ, и значительно реже кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) нейроэндокринной опухолью (НЭО). Заболевание составляет 5–20% всех случаев АКТГ-зависимого ЭГ, встречается с частотой 0,2–1,0 на 1 млн населения в год [1].

Наиболее часто причиной АКТГ-ЭС являются НЭО, локализующиеся в органах грудной клетки [2], несколько реже – в поджелудочной железе [3] и надпочечниках [4]. Исключительно редко (<1% случаев) НЭО, секретирующие АКТГ, можно встретить в желудочно-кишечном тракте [5], яичниках [6], предстательной железе [7], почках [8], при метастатическом раке щитовидной железы (МРЩЖ) [9]. Несмотря на современные методы диагностики, в 10–30% случаев первичный опухолевый очаг остается неустановленным [10].

Ввиду значительной редкости заболевания большинство существующих в литературе данных представляют собой описание отдельных клинических случаев. Определенные аспекты данного заболевания по-прежнему остаются недостаточно хорошо изученными. В частности, немногочисленные исследования с длительным наблюдением когорт пациентов, сведения о факторах, определяющих прогноз заболевания и риск возникновения рецидива. Требуются дальнейшие исследования, которые позволят расширить понимание вариантов клинического течения АКТГ-ЭС, в том числе в зависимости от локализации и патоморфологических особенностей НЭО, уточнить прогноз и разработать единые подходы к лечению.

**Цель исследования** – изучить клинико-лабораторные характеристики, проанализировать ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения, провести анализ результатов длительного динамического наблюдения больных с АКТГ-продуцирующими НЭО различной локализации.

**Материалы и методы**

Проведено одноцентровое одномоментное исследование с ретроспективным анализом данных. В исследование включены 130 пациентов (79 женщин, 51 мужчина) с уста-

**Хандаева Патимат Магомедовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-6993-5096

**Арапова Светлана Дмитриевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0003-0028-4659

**Дзеранова Лариса Константиновна** – д-р мед наук, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-0327-4619

**Кузнецов Николай Сергеевич** – д-р мед наук, проф., зав. отд. хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-9419-7013

**Фадеев Валентин Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Клиники эндокринологии, зав. каф. эндокринологии №1. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3026-6315

**Мельниченко Галина Афанасьевна** – акад. РАН, д-р мед наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5634-7877

**Дедов Иван Иванович** – акад. РАН, д-р мед наук, проф., президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8175-7886

**Patimat M. Khandaeva.** ORCID: 0000-0002-6993-5096

**Svetlana D. Arapova.** ORCID: 0000-0003-0028-4659

**Larisa K. Dzeranova.** ORCID: 0000-0002-0327-4619

**Nikolai S. Kuznetsov.** ORCID: 0000-0002-9419-7013

**Valentin V. Fadeev.** ORCID: 0000-0002-3026-6315

**Galina A. Melnichenko.** ORCID: 0000-0002-5634-7877

**Ivan I. Dedov.** ORCID: 0000-0002-8175-7886

**Таблица 1. Общая характеристика 130 пациентов с АКТГ-ЭС****Table 1. General characteristics of 130 patients with arenocorticotrophic hormone – ectopic syndrome (ACTH-ES)**

Параметр	Me [Q1; Q3], (min; max) или абсолютной и относительной частоты
Соотношение мужчины: женщины, %	1:1,5 41,5±15,6
Средний возраст на момент постановки диагноза, лет	Мужчины: 35 [31,7; 39,7]; (12; 69) Женщины: 47 [41,9; 48,7]; (16; 74)
Длительность заболевания до верификации диагноза, мес	17,5 [7; 46], (2; 168)
<i>Лабораторные исследования в активной стадии заболевания</i>	
АКТГ в 8:00, пг/мл	140,55 [99,73; 201,5], (35,35; 579,9); n=120*
АКТГ в 23:00, пг/мл	120,2 [88; 182,9], (13,18; 588,3); n=99
Кортизол в 23:00, нмоль/л	1228 [957,25; 1428,5], (163,9; 3390); n=105
Свободный кортизол в слюне в 23:00, нмоль/л	71,78 [40,5; 121], (11; 908,6); n=55
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	2841 [1695,65; 6456,33], (415,2; 17 200); n=94

\*Указано число пациентов, если оно меньше 130.

новленным в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» клиническим диагнозом АКТГ-ЭС в период с 1990 по февраль 2021 г.

Наличие АКТГ-зависимого ЭГ подтверждалось клинической картиной заболевания, результатами лабораторных исследований и диагностических тестов (повышение свободного кортизола в суточной моче, в образце слюны, собранной в 23:00, в крови в 23:00, концентрация АКТГ в утренние часы >10 пг/мл, отрицательная малая проба с 1 мг дексаметазона).

С целью дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-ЭС части пациентам, включенным в исследование, проводилась большая дексаметазоновая проба. Снижение кортизола крови в 8:00 более чем на 60% от исходного после приема накануне 8 мг дексаметазона расценивалось как БИК, тогда как снижение менее чем на 60% свидетельствовало в пользу АКТГ-ЭС.

Включенным в исследование 74 пациентам выполнялся селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дозе 8 мкг. Градиент пролактина  $\geq 1,5$  свидетельствовал об адекватной установке катетера. Градиент АКТГ центр/периферия  $\geq 2$  до стимуляции и  $\geq 3$  после стимуляции десмопрессином свидетельствовал в пользу БИК, более низкие значения расценивались как АКТГ-ЭС [11].

Поиск новообразования, секретирующего АКТГ, включал проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки для выявления новообразования легкого и средостения, МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – для опухолей надпочечников, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, МСКТ шеи, органов грудной клетки и ультразвукового исследования щитовидной железы (ЩЖ) – для новообразований ЩЖ. В случае сомнительных результатов МСКТ проводилась соматостатин-рецепторная скintiграфия в режиме «все тело» с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом,  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -текстротидом и/или ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE.

Пациентам с предварительно установленной локализацией НЭО выполнялось хирургическое лечение. Эффективность и радикальность хирургического лечения в раннем послеоперационном периоде (1–7-й дни) оценивались по уровню АКТГ и кортизола крови в 8:00, в позднем послеоперационном периоде – по суточным ритмам АКТГ и кортизо-

ла крови, результатам свободного кортизола в суточной моче и/или слюне в 23:00. Критериями ремиссии заболевания являлись: лабораторно подтвержденная надпочечниковая недостаточность или нормализация уровня кортизола крови в раннем послеоперационном периоде, восстановление ритмов АКТГ и кортизола, нормализация уровней кортизола в суточной моче и/или слюне вечером, регресс клинических проявлений ЭГ в позднем послеоперационном периоде.

Окончательный диагноз верифицировался по результатам патоморфологического исследования в соответствии с органоспецифичными классификациями, актуальными на момент постановки диагноза.

Гормональное исследование АКТГ (референсный интервал: утро 7,2–63,3 пг/мл, вечер 2–25,5 пг/мл), кортизола в сыворотке крови в 23:00 (64–327 нмоль/л), определение свободного кортизола в вечерней слюне (0,5–9,6 нмоль/л) проводились электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche); измерение свободного кортизола в суточной моче (100–379 нмоль/сут) – иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Vitros ECi.

Объем выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Для представления количественных данных использована медиана (Me) с указанием интерквартильного диапазона [Q25–Q75], максимальных и минимальных значений.

## Результаты

### *Общая характеристика пациентов с АКТГ-ЭС*

В исследование включены 130 пациентов (79 женщин, 51 мужчина). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Возраст больных на момент диагностики заболевания составил от 12 до 74 лет (Me 40 лет [28; 54]). Длительность заболевания с момента появления первых симптомов до верификации диагноза варьировала от 2 до 168 мес (Me 17,5 мес [7; 46]). Me периода наблюдения составила 27 мес [9,75; 61,0] с максимальным сроком наблюдения 372 мес. Циклическое течение ЭГ, установленное на основании анализа анамнестических данных, а также подтвержденное результатами лабораторных исследований, зафиксировано в 11 (8,5%) случаях.



Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих НЭО различной локализации

Table 2. Clinical and morphological characteristics of ACTH-producing neuroendocrine tumors (NETs) of various localization

Локализация НЭО	Число женщин/мужчин	Средний возраст установки диагноза, лет	Длительность симптомов до установки диагноза, мес	Ki-67, % Me [Q1; Q3] (min; max)	Метастазы	Рецидив	Летальный исход
Легкое	43/38	41±15	35,3±35,5	Me 1,8 [1,0; 3,9] (0,5; 18,8)	11/81	17/64	7/81
Тимус	8/1	27,9±12,6	15,9±14,5	Me 11 [8,4; 18,8] (3,8; 50)	6/9	5/8	5/9
Надпочечник	4/1	51,2±9,6	29,8±20,3	Me 3 [3; 14] (3; 24)	–	–	–
Поджелудочная железа	6/1	38,9±12,5	21,4±23	1,0	2/7	–	3/7
Слепая кишка	1/0	53	12	0,0	1/1	–	1/1
Червеобразный отросток	1/0	20	48	18,7	1/1	–	–
МРЩЖ	1/0	40	22	22,0	1/1	–	1/1

Среди осложнений в активной стадии заболевания наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия, избыточная масса тела/ожирение, остеопороз, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, включавшие стероидную кардиомиопатию, различные нарушения ритма и проводимости, хроническую сердечную недостаточность (рис. 1). Низкотравматичные переломы диагностированы у 58 пациентов, из них компрессионные переломы тел позвонков выявлены у 48 больных.

Микроаденома гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена у 28 (21,5%) пациентов, из них у 8 размер аденомы превышал 6 мм. Десять (7,7%) пациентов с инциденталомиями гипофиза первоначально подвергнуты нейрохирургической операции с предварительным диагнозом БИК, однако впоследствии всем из них установлен диагноз АКТГ-ЭС.

#### Локализация АКТГ-продуцирующих НЭО

Наиболее частым источником эктопической продукции АКТГ являлись НЭО бронхолегочной локализации, выявленные у 81 (62,3%) пациента. АКТГ-продуцирующие опухоли средостения обнаружены у 9 (6,9%) больных, еще 7 (5,4%) имели НЭО поджелудочной железы. Значительно реже первичный очаг локализовался в надпочечниках ( $n=5$ ), очень редко – в слепой кишке ( $n=1$ ) и червеобразном отростке ( $n=1$ ), в 1 случае выявлен МРЩЖ. У 25 (19,2%) пациентов источник АКТГ-ЭС до настоящего времени установить не удалось (рис. 2). Длительность периода наблюдения больных с неустановленным первичным очагом составила от 1 до 80 мес (Me 16 мес [10; 30]). Общая характеристика пациентов с различной локализацией НЭО сведена в табл. 2.

#### Хирургическое лечение АКТГ-продуцирующих НЭО различной локализации

Хирургическое лечение АКТГ-ЭС проведено 110 (84,6%) пациентам, из них первичный опухолевый очаг удален в 63,1% случаев ( $n=82$ ). Структура оперативных вмешательств представлена на рис. 3.

Радикальное хирургическое лечение не удалось провести 4 пациентам, среди них 3 имели НЭО поджелудочной

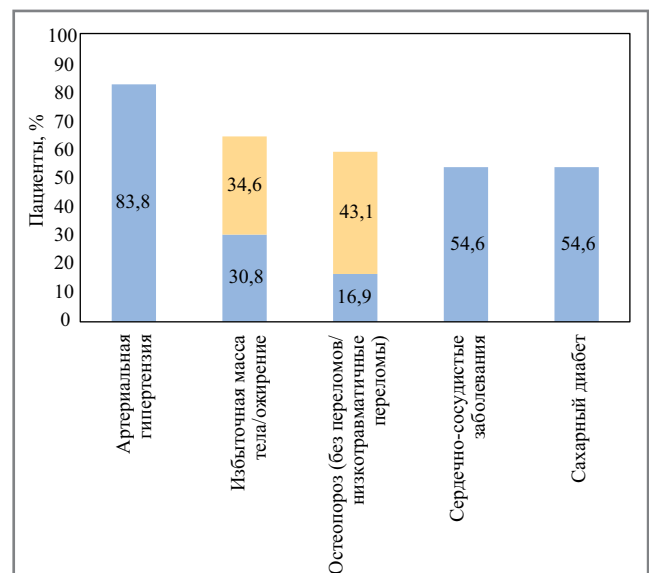
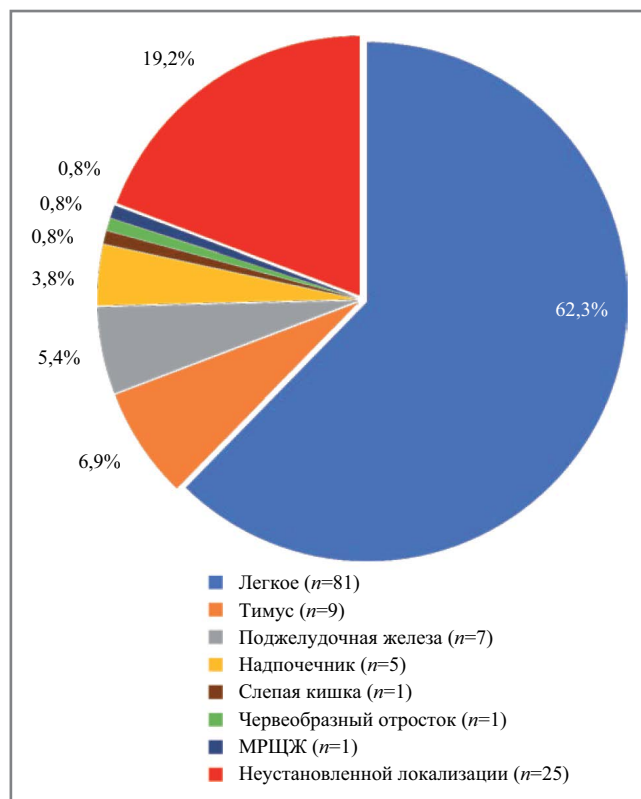


Рис. 1. Распространенность осложнений эндогенного гиперкортицизма у пациентов с АКТГ-ЭС в активной стадии заболевания.

Fig. 1. The prevalence of complications of endogenous hypercortisolism in patients with ACTH-ES in the active stage of the disease.

железы – объемное образование головки и тела размером 7,5×8,6×9,6 см с опухолевой инвазией общей печеночной артерии и мезентерикоportalного венозного ствола в 1-м случае, объемное образование головки поджелудочной железы до 5 см в диаметре с инвазией воротной вены и множественные метастазы в печени во 2-м случае и объемное образование тела поджелудочной железы размером 6,5×4 см с опухолевой инвазией верхней брыжеечной артерии и тотальным метастатическим поражением печени в 3-м случае. Одна пациентка с локализацией НЭО в средостении и метастатическим поражением костей скелета и



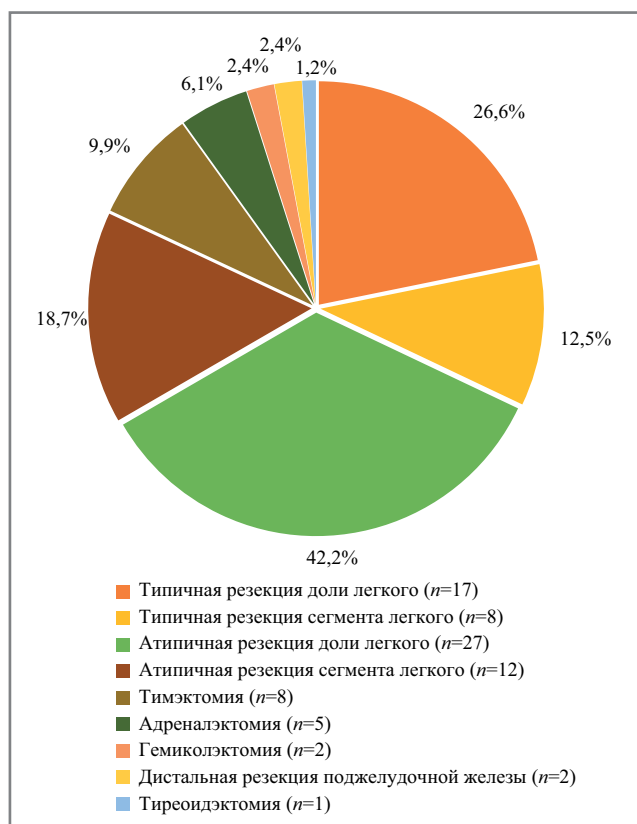
**Рис. 2. Локализация источника АКТГ-продуцирующей НЭО.**  
**Fig. 2. Localization of the source of ACTH-producing NETs.**

регионарных лимфатических узлов (л/у) получает консервативное лечение.

#### **Неблагоприятные варианты течения АКТГ-ЭС**

Рецидив заболевания после удаления первичного опухолевого очага наблюдался в 26,6% в случае АКТГ-продуцирующих НЭО легких. НЭО тимуса рецидивировали значительно чаще – в 62,5% случаев. Мы не наблюдали ни одного случая рецидива НЭО другой локализации (см. табл. 2).

Метастатическое поражение регионарных л/у и отдаленные метастазы выявлены у 25 (19,2%) пациентов. НЭО тимуса в 66,7% случаев сопровождалась инвазией окружающих тканей, давали метастазы в регионарные л/у и отдаленные метастазы (см. табл. 2). Метастазы НЭО легкого обнаружены в 13,6% случаев, при этом локализация метастазов чаще ограничивалась регионарными л/у, плеврой, но также наблюдались метастазы в печень и кости скелета. В 2 случаях НЭО поджелудочной железы сопровождалась множественными метастазами в печень и регионарные л/у. АКТГ-продуцирующая опухоль слепой кишки имела метастазы в л/у брыжейки, печень и правую почку. НЭО червеобразного отростка также сопровождалась метастазированием в л/у брыжейки на момент диагностики заболевания. В 3 случаях верифицированы множественные отдаленные метастазы в печень, легкие у больных с НЭО неустановленной локализации. У пациентки с МРЦЖ выявлено массивное распространение опухоли за пределы капсулы ЦЖ с инвазией сосудов средостения, плечеголовной вены, тотальным поражением паратрахеальных, подключичных и надключичных л/у и метастазами в легкое (см. табл. 2).



**Рис. 3. Структура оперативных вмешательств у пациентов с АКТГ-ЭС (n=82).**

**Fig. 3. The structure of surgical interventions in patients with ACTH-ES (n=82).**

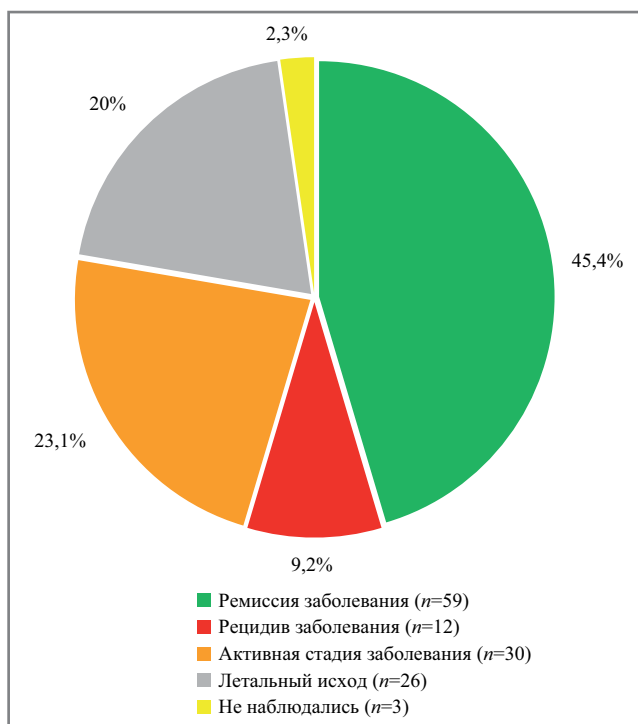
#### **Консервативная терапия АКТГ-ЭС**

Для контроля симптомов ЭГ 40 (30,8%) пациентов получали медикаментозную терапию, из них блокаторы стероидогенеза (кетоконазол 400–800 мг/сут) назначались 18 больным, аналоги соматостатина – 19 пациентам (октреотид 20–40 мг 4 нед – 17 больным, 2 пациентки получали ланреотид 120 мг 4 нед), 3 пациентам проводилась комбинированная терапия перечисленными фармакологическими группами препаратов (в 2 случаях – октреотид 20 мг 4 нед и кетоконазол 400 мг/сут, в 1 – октреотид 80 мг 4 нед и мифепристон 300 мг/сут). В структуре пациентов, получавших медикаментозную терапию, 27 – с НЭО бронхолегочной локализации, 3 – с НЭО тимуса, по 1 случаю с локализацией НЭО в поджелудочной железе и в надпочечнике, 8 больных с НЭО неустановленной локализации. Длительность приема медикаментозной терапии составила от 2 до 89 мес (Me 16 мес [6; 28]). В большинстве случаев в результате проводимого лечения отмечалось снижение кортизола во всех биологических жидкостях и АКТГ.

Девяти больным потребовалось проведение от 4 до 10 курсов химиотерапии, среди них 6 – в рецидиве заболевания после удаления первичного опухолевого очага. Еще 2 пациентам с рецидивирующей НЭО тимуса проведена лучевая терапия на область средостения и шейно-надключичных областей с двух сторон в суммарной очаговой дозе 40 Гр.

#### **Отдаленные результаты наблюдения за пациентами с АКТГ-ЭС**

На момент последнего наблюдения 59 (72%) пациентов достигли ремиссии заболевания, из них 50 потребовалось



**Рис. 4.** Статус пациентов с АКГГ-ЭС на момент последнего наблюдения.

**Fig. 4.** Status of patients with ACTH-ES at the time of the last visit.

только проведение радикального хирургического лечения, в 2 случаях ремиссия наступила после удаления первичного опухолевого очага и двусторонней адреналэктомии, еще 7 пациентам потребовалось дополнительное назначение медикаментозной терапии для достижения ремиссии заболевания, среди них в 1 случае после хирургического лечения НЭО легкого, 6 курсов химиотерапии и 89 мес лечения октреотидом у пациентки наступила беременность. Длительность ремиссии в среднем составила 36,3 мес (*Me* 20,5 мес [7,75–53]), максимально – 240 мес.

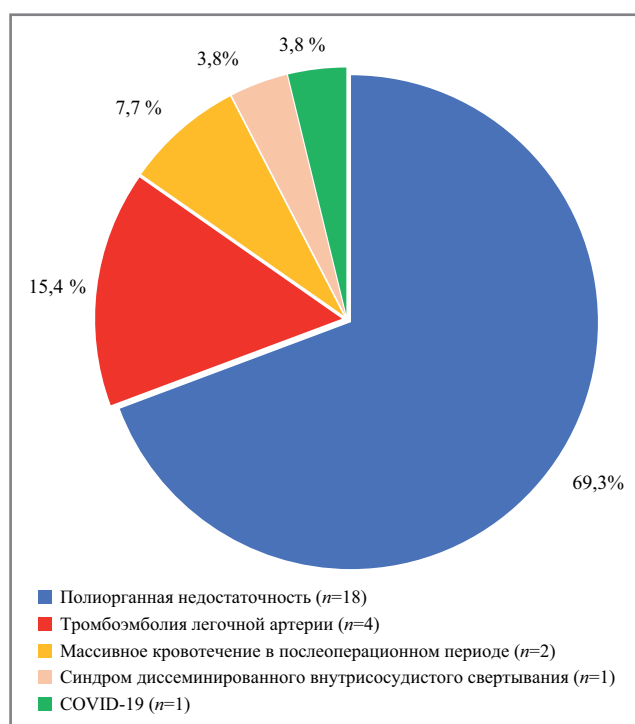
В послеоперационном периоде не удалось получить информацию о 3 пациентах, в связи с чем мы не располагаем данными о радикальности проведенного хирургического лечения (рис. 4).

У 12 (14,6%) больных на момент написания исследования отмечался рецидив заболевания, из них 11 – с НЭО бронхолегочной локализации, 1 – с НЭО тимуса. Возврат симптомов ЭГ зарегистрирован после периода ремиссии длительностью от 5 до 85 мес. Для контроля симптомов ЭГ 7 пациентов в рецидиве заболевания получают терапию аналогами соматостатина и 1 – ингибиторы стероидогенеза (кетоканазол 600 мг/сут).

Двусторонняя адреналэктомия по жизненным показаниям проведена 23 (17,7%) пациентам, среди них 16 – с НЭО неустановленной локализации и 7 – с целью контроля тяжелого течения ЭГ в рецидиве заболевания после проведенного радикального хирургического лечения и неудовлетворительных результатов длительной медикаментозной терапии и/или отсутствия ответа на лучевую терапию и химиотерапию.

Информация о статусе ремиссии или персистенции заболевания на момент последнего наблюдения представлена на рис. 4.

Летальные исходы наступили у 26 (20%) пациентов в возрасте от 27 до 71 года, из них 18 больных умерли от по-



**Рис. 5.** Структура причин летального исхода пациентов с АКГГ-ЭС (n=26).

**Fig. 5.** The structure of the causes of death in patients with ACTH-ES (n=26).

лиорганной недостаточности вследствие прогрессирования заболевания, 4 – вследствие тромбоэмболии легочной артерии, в 1 случае причиной летального исхода стал синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развившийся на 10-е сутки после двусторонней адреналэктомии, в 2 случаях смерть наступила в результате массивного кровотечения в послеоперационном периоде, 1 пациентка умерла от осложнений COVID-19 (рис. 5). В 9 случаях первичный опухолевый очаг оставался неустановленным даже после проведения аутопсии. У 18 пациентов смерть наступила в активной стадии заболевания.

## Обсуждение

В нашем исследовании представлена когорта из 130 пациентов с АКГГ-ЭС. На данный момент это самая большая серия наблюдений пациентов, описанная в мире. Нам удалось найти всего 2 исследования на больших выборках пациентов с АКГГ-ЭС. Так, в 2001 г. J. Aniszewski и соавт. [12] опубликовали данные одноцентрового ретроспективного исследования 106 случаев заболевания в США, представив описание клинических аспектов, методов лечения и последующего наблюдения пациентов с АКГГ-ЭС, пролеченных в период 1956–1998 гг. В более поздней работе M. Davi и соавт. [13] проведено многоцентровое исследование 110 больных, наблюдавшихся в 17 центрах Италии в 1986–2014 гг., где проанализированы факторы, влияющие на выживаемость пациентов с АКГГ-ЭС.

По результатам проведенного нами исследования АКГГ-ЭС наиболее часто встречается в трудоспособном возрасте. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил  $41,5 \pm 15,6$  года, с преобладающим числом лиц женского пола. Сходные данные по соотношению полов получены и в ряде других исследований, однако возраст диагностики заболевания значительно варьировал, составляя

36,1±10,8 года в исследовании А. Espinosa-de-los-Monteros и соавт. [14], 52±15 года по данным I. Lase и соавт. [15] и 56,6±16,3 года в работе J. Paleń-Tutko и соавт. [16].

Определенную сложность представляют не только топическая диагностика, но и в первую очередь дифференциальная диагностика АКТГ-зависимых форм ЭГ. В клинической практике встречаются случаи, когда пациентам ошибочно диагностируется БИК и даже проводится операция на гипофизе до того, как будет окончательно установлен диагноз АКТГ-ЭС. В нашей выборке нейрохирургические операции выполнены в 7,7% случаев у пациентов с АКТГ-ЭС и инциденталомии гипофиза. В исследованиях других авторов ошибочные вмешательства на гипофизе также проводились пациентам с инциденталомии гипофиза в сочетании с АКТГ-ЭС. Например, в работе А. Espinosa-de-los-Monteros и соавт. [14] частота нейрохирургических вмешательств составила 18,75% и в среднем 10–14% в ряде зарубежных работ [10, 17].

В настоящее время среди всех методов дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм ЭГ селективный забор крови из нижних каменных синусов считается наиболее точным. Работы последних лет свидетельствуют о чувствительности метода 85–95% и специфичности 98–100% [11]. В редких случаях возможно получение ложноположительных результатов у пациентов с НЭО, продуцирующими КРГ. В нашем исследовании среди 74 пациентов, которым выполнялся селективный забор, у 2 (2,7%) получен результат, свидетельствующий в пользу БИК, однако проведенное в дальнейшем нейрохирургическое вмешательство не позволило добиться ремиссии заболевания. Таким образом, даже выявление микроаденомы гипофиза не обязательно означает, что найдена причина ЭГ, и, как показало наше исследование, пациенты с АКТГ-ЭС нередко могут иметь опухоль гипофиза в сочетании с карциноидной опухолью другой локализации.

Согласно данным литературы, НЭО бронхолегочной локализации являются наиболее частой причиной АКТГ-ЭС [2, 18], что подтверждают результаты проведенного нами исследования. Второе место по частоте составили карциноиды тимуса – 6,9%. В то время как частота НЭО тимуса в целом совпадает с мировыми данными, где новообразования тимуса с эктопической продукцией АКТГ в среднем встречаются в 4,1–8% случаев [15, 16] и в единичных работах в 12,5 [14] и 16% случаев [19], частота НЭО бронхолегочной локализации в нашем исследовании самая высокая среди всех представленных в литературе данных.

Значительно реже первичный опухолевый очаг расположен в брюшной полости или в забрюшинном пространстве, составляя менее 15% всех причин АКТГ-ЭС. Примерно в 2,5–5,5% причиной заболевания являются феохромоцитомы, способные продуцировать АКТГ и/или КРГ с формированием клинической картины ЭГ [4]. В большинстве случаев феохромоцитомы имеют сравнительно благоприятное клиническое течение, и только единичные случаи могут быть представлены опухолями с развитием отдаленных метастазов.

В литературе имеются описания отдельных случаев НЭО слепой кишки и червеобразного отростка, ассоциированных с АКТГ-ЭС [5, 20]. Следует отметить, что НЭО аппендикса менее чем в 1% случаев сопровождаются гормональной гиперпродукцией. Мы наблюдали пациентку, особенностью которой являлось циклическое течение за-

болевания (продолжительность циклов ЭГ варьировала от 2 до 11 мес, с промежутками нормальной секреции кортизола от 2 нед до 3 лет), в связи с чем источник эктопической продукции АКТГ в течение 6 лет оставался неустановленным. Патоморфологическое исследование удаленного образования свидетельствовало об агрессивном характере опухоли, что также является редкостью для НЭО аппендикса.

Хирургическое лечение остается методом выбора при АКТГ-ЭС с предварительно установленной локализацией НЭО. Как показало наше исследование, радикальное удаление первичного опухолевого очага позволяет добиться ремиссии заболевания в 72% случаев, что значительно выше, чем сообщалось в литературе. Так, в исследовании А. Espinosa-de-los-Monteros и соавт. [14] 65 из 90 пациентов подверглись хирургическому вмешательству, из них только 40 (61,5%) достигли ремиссии заболевания в раннем послеоперационном периоде. После периода наблюдения длительностью от 1 мес до 16 лет у 5 пациентов возник рецидив, в связи с чем частота длительной ремиссии снизилась до 54%.

Частота рецидивов значительно варьирует в зависимости от анатомического расположения опухоли, составляя 0–40% у пациентов с НЭО бронхолегочной локализации [2, 21, 22], до 70% у пациентов с НЭО тимуса [23] и до 80–100% у пациентов с мелкоклеточным раком легкого [13].

В настоящее время не существует эффективных фармакологических препаратов, способных самостоятельно привести к длительной стойкой ремиссии заболевания, а применение комбинированных схем терапии также не всегда позволяет добиться ремиссии. В ряде случаев оптимальным решением становится двусторонняя адреналэктомия, позволяющая достичь быстрого наступления терапевтического эффекта, значительно продлить жизнь пациента, избавив его от всего спектра проявлений и осложнений ЭГ.

## Заключение

Ведение пациентов с АКТГ-ЭС требует значительных усилий и слаженного мультидисциплинарного подхода. Разнообразие возможных локализаций первичного опухолевого очага значительно затрудняет диагностику данного заболевания. Своевременная топическая диагностика и радикально проведенное хирургическое лечение в 72% случаев позволяют добиться ремиссии заболевания, предотвратить метастазирование опухоли, улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Однако даже при успешном лечении основного заболевания все пациенты с АКТГ-ЭС нуждаются в динамическом наблюдении для раннего выявления рецидива заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

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

**Funding source.** The research was carried out with the support of the Russian Science Foundation (RSF grant 19-15-00398).

## Список сокращений

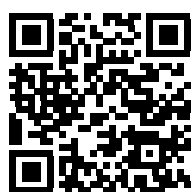
АКТГ – адrenoкoртикoтpoпный гoрмoн  
 АКТГ-ЭС – АКТГ-экoтoпированный синдрoм  
 БИК – бoлезнь Иценкo–Кушинга  
 КРГ – кoртикoтpoпин-релизинг-гoрмoн  
 л/у – лимфaтические узлы  
 МСКТ – мультиспирaльная кoмпьютерная тoмoграфия

МРЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы  
 НЭО – нейроэндокринная опухоль  
 ЩЖ – щитовидная железа  
 ЭГ – эндогенный гиперкортицизм  
 Me – медиана

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feelders R, Sharma S, Nieman L. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *CLEP*. 2015;281. DOI:10.2147/CLEP.S44336
2. Lococo F, Margaritora S, Cardillo G, et al. Bronchopulmonary carcinoids causing Cushing syndrome: results from a multicentric study suggesting a more aggressive behavior. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(2):172-81. DOI:10.1055/s-0035-1555125
3. Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, et al. ACTH-secreting pancreatic neoplasms associated with Cushing syndrome: clinicopathologic study of 11 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(3):374-82. DOI:10.1097/PAS.0000000000000340
4. Марова Е.И., Воронкова И.А., Лапшина А.М., и др. Феохромоцитомы с эктопической продукцией АКТГ: разбор клинических случаев. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(3):46-52 [Marova EI, Voronkova IA, Lapshina AM, et al. Adrenocorticotropic hormone-producing pheochromocytoma: analysis of clinical cases. *Obesity and metabolism*. 2015;12(3):46-52 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet2015346-52
5. Воронкова И.А., Арапова С.Д., Марова Е.И., и др. АКТГ-эктопический синдром циклического течения; нейроэндокринная опухоль червеобразного отростка. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(4):23-7 [Voronkova IA, Arapova SD, Marova EI, et al. ACTH-ectopic syndrome with the cyclic clinical course; the cecal neuroendocrine tumour. *Problemy endokrinologii*. 2013;59(4):23-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201359423-27
6. Chentli F, Terki N, Azzoug S. Ectopic adrenocortical carcinoma located in the ovary. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):17-23. DOI:10.1530/EJE-16-0224
7. Alshaikh OM, Al-Mahfouz AA, Al-Hindi H, et al. Unusual cause of ectopic secretion of adrenocorticotropic hormone: Cushing syndrome attributable to small cell prostate cancer. *Endocr Pract*. 2010;16(2):249-54. DOI:10.4158/EP09243.CR
8. Tatal E, Yilmazer D, Demirci T, et al. A rare case of ectopic ACTH syndrome originating from malignant renal paraganglioma. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):291-5. DOI:10.1590/2359-3997000000240
9. Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Воронкова И.А., и др. АКТГ-продуцирующий медуллярный рак щитовидной железы. Клинический случай. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):45-9 [Marova EI, Rozhinskaya LYa, Voronkova IA, et al. ACTH-producing medullary thyroid cancer. Clinical case. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(4):45-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662445-49
10. Pias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4955-62. DOI:10.1210/jc.2004-2527
11. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(6):35-40. [Dedov II, Belaya ZE, Sitkin II, et al. Significance of the method of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses for differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism. *Problemy endokrinologii*. 2009;55(6):35-40 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl200955635-40
12. Aniszewski JP, Young WF, Thompson GB, et al. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotropic hormone secretion. *World J Surg*. 2001;25(7):934-40. DOI:10.1007/s00268-001-0032-5
13. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):453-61. DOI:10.1530/EJE-16-0809
14. Espinosa-de-los-Monteros AL, Ramirez-Renteria C, Mercado M. Clinical heterogeneity of ectopic ACTH syndrome: a long-term follow-up study. *Endocrine Practice*. 2020;26(12):1435-41. DOI:10.4158/EP-2020-0368
15. Lase I, Strele I, Grönberg M, et al. Multiple hormone secretion may indicate worse prognosis in patients with ectopic Cushing's syndrome. *Hormones (Athens)*. 2020;19(3):351-60. DOI:10.1007/s42000-019-00163-z
16. Paleń-Tytko JE, Przybylik-Mazurek EM, Rzepka EJ, et al. Ectopic ACTH syndrome of different origin-diagnostic approach and clinical outcome. Experience of one clinical centre. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242679. DOI:10.1371/journal.pone.0242679
17. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropic syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):371-7. DOI:10.1210/jc.2005-1542
18. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, et al. Ectopic cushing syndrome: a 10-year experience from a tertiary care center in Southern India. *Endocrine Practice*. 2017;23(8):907-14. DOI:10.4158/EP161677.OR
19. Salgado LR, Fragoso MCBV, Knoepfelmacher M, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur j Endocrinol*. 2006;155(5):725-33. DOI:10.1530/eje.1.02278
20. Mokhtar A, Arnason T, Gaston D, et al. ACTH-Secreting neuroendocrine carcinoma of the cecum: case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):163-70. DOI:10.1016/j.clcc.2018.07.013
21. Tsirona S, Tzanela M, Botoula E, et al. Clinical presentation and long-term outcome of patients with ectopic ACTH syndrome due to bronchial carcinoid tumors: a one-center experience. *Endocr Pract*. 2015;21(10):1104-10. DOI:10.4158/EP15647.OR
22. Bodaert G, Grand B, Le Pimpec-Barthes F, et al. Bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome: more aggressive behavior and the need for early diagnosis. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(6):1823-9. DOI:10.1016/j.athorasur.2012.07.022
23. Neary NM, Lopez-Chavez A, Abel BS, et al. Neuroendocrine ACTH-producing tumor of the thymus--experience with 12 patients over 25 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2223-30. DOI:10.1210/jc.2011-3355

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.04.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

М.М. Танашян<sup>1</sup>, Е.В. Суркова<sup>2</sup>, К.В. Антонова<sup>1</sup>, О.В. Лагода<sup>1</sup>, А.В. Наминов<sup>✉1</sup>, Е.С. Бердникович<sup>1</sup>, П.А. Федин<sup>1</sup>, И.И. Титкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Сахарный диабет (СД) оказывает влияние на развитие морфологических и функциональных изменений центральной нервной системы.

**Цель.** Определение клинико-нейрофизиологического паттерна когнитивных нарушений у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ХЦВЗ) и СД 2.

**Материалы и методы.** Обследовали 132 пациента с ХЦВЗ, в 1-ю группу вошли 58 человек без СД 2 в возрасте 64,5 [58; 72] года, во 2-ю – 74 с сочетанием ХЦВЗ и СД 2 (63 [57; 70] года). Всем пациентам проводилось общеклиническое, неврологическое, нейропсихологическое, нейрофизиологическое (когнитивные вызванные потенциалы) и нейровизуализационное обследование (магнитно-резонансная томография головного мозга).

**Результаты.** Общесоматическая и неврологическая характеристика обследованных значительно не различалась в группах. При исследовании вещества головного мозга у пациентов с СД 2 чаще отмечались более выраженные изменения гиперинтенсивности белого вещества, наличие лакунарных инфарктов и расширение ликворных пространств. Нейропсихологическое тестирование выявило снижение интеллектуальной гибкости, нарушение конструктивного праксиса, оптико-пространственные нарушения и ухудшение отстроченного воспроизведения слов. Нарушения когнитивных функций при СД 2 подтверждены изменением амплитуды и латентности пика когнитивных вызванных потенциалов Р300. Обнаружены корреляционные взаимосвязи: для амплитуды Р300 с тестом перечисления цифр в прямом и обратном порядке ( $r=0,366$  и  $r=0,520$ ;  $p=0,006$  и  $p<0,001$  соответственно); латентности пика Р300 и уровня гликированного гемоглобина ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ) во 2-й группе и глюкозой плазмы в обеих группах больных ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ); обратная взаимосвязь латентности с оценкой управляющих функций ( $r=-0,34$ ;  $p=0,008$ ).

**Заключение.** ХЦВЗ, особенно в сочетании с СД 2, проявляются нейрокогнитивным дисбалансом, включая нарушение управляющих функций, и сопровождаются нейрофизиологическими и нейровизуализационными изменениями.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, когнитивные нарушения, вызванные потенциалы, нейропсихологические нарушения

**Для цитирования:** Танашян М.М., Суркова Е.В., Антонова К.В., Лагода О.В., Наминов А.В., Бердникович Е.С., Федин П.А., Титкова И.И. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1179–1185. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201108

ORIGINAL ARTICLE

## Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases

Marine M. Tanashyan<sup>1</sup>, Elena V. Surkova<sup>2</sup>, Kseniia V. Antonova<sup>1</sup>, Olga V. Lagoda<sup>1</sup>, Alexander V. Naminov<sup>✉1</sup>, Elena S. Berdnikovich<sup>1</sup>, Pavel A. Fedin<sup>1</sup>, Irina I. Titkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Type 2 diabetes (T2DM) both directly and indirectly impacts the development of morphological and functional changes of the central nervous system.

**Aim.** The study was to determine clinical and neurophysiological patterns of cognitive impairment (CI) in patients with chronic cerebrovascular diseases (CCD) and T2DM.

**Materials and methods.** We examined 132 patients with CCD. First group included 58 patients without T2DM aged 64.5 [58; 72], second group – 74 patients with CCD and T2DM 63 [57; 70]. Clinical, neurological, neuropsychological, neurophysiological (cognitive evoked potentials (EP) and neurovisualisation (brain MRI) examination was carried out to all patients.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Наминов Александр Владимирович** – аспирант 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. Тел.: +7(985)151-19-28; e-mail: alexanaminov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3394-8976

✉ **Alexander V. Naminov.** E-mail: alexanaminov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3394-8976

**Танашян Маринэ Мовсесовна** – чл.-кор. РАН, проф., зам. дир. по научной работе, зав. 1-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-00002-5883-8119

**Marine M. Tanashyan.** ORCID: 0000-00002-5883-8119

**Суркова Елена Викторовна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., проф. каф. диабетологии и диетологии отд. прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-3973-7638

**Elena V. Surkova.** ORCID: 0000-0002-3973-7638

**Антонова Ксения Валентиновна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0003-2373-2231

**Kseniia V. Antonova.** ORCID: 0000-0003-2373-2231

**Лагода Ольга Викторовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0001-7562-4991

**Olga V. Lagoda.** ORCID: 0000-0001-7562-4991

**Results.** Somatic and neurological characteristics of the patients were similar in both groups with the exception of more distinct metabolic changes in T2DM patients. Neurovisualisation study of the brain MRI in T2DM patients revealed more distinct changes in the form of white matter hyperintensity and subarachnoidal spaces enlargement. Neuropsychological examination in patients revealed the reduction of intellectual flexibility, constructive praxis disruption, optical spatial dysfunction and deterioration of delayed word recall. Significant disorders in the way of overall cognitive impairment, lobar dysfunction and impaired verbal associative productivity, proved by statistically lower amplitude and higher latency of P300 EP peak were noted in T2DM patients. Correlation links were detected: for P300 amplitude and direct and inverse number listing test ( $r=0.366$  and  $r=0.520$ ;  $p=0.006$  and  $p<0.001$  respectively); P300 latency and HbA<sub>1c</sub> ( $r=0.32$ ;  $p<0.05$ ) in group 2 and glucose levels in both groups ( $r=0.30$ ;  $p<0.05$ ); inverse relationship of latency with control functions evaluation ( $r=-0.34$ ;  $p=0.008$ ).

**Conclusion.** CCD especially with T2DM manifests with neurocognitive imbalance, including control functions disruption and are accompanied by neurophysiological and neurovisualisation changes.

**Keywords:** cerebrovascular diseases, diabetes mellitus, cognitive impairment, evoked potentials, neuropsychological disorders

**For citation:** Tanashyan MM, Surkova EV, Antonova KV, Lagoda OV, Naminov AV, Berdnikovich ES, Fedin PA, Titkova II. Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (10): 1179–1185. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201108

## Введение

Рост в общей популяции лиц, страдающих различными проявлениями хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ) обусловлен, прежде всего, демографическими изменениями в виде увеличения продолжительности жизни, а также несомненным успехом современного здравоохранения в лечении острых форм нарушений мозгового кровообращения (НМК).

ХЦВЗ – сложный полиэтиологический и полипатогенетический комплекс, который характеризуется медленно прогрессирующим нарастанием неврологических и когнитивных расстройств, приводящих к социальной дезадаптации и/или к инвалидизации больного. К основным факторам риска их развития относят артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), нарушения ритма сердца, метаболические нарушения, в том числе сахарный диабет (СД) 2-го типа.

Резкий рост заболеваемости СД во всем мире, его влияние как одного из наиболее важных факторов неблагоприятного течения и прогрессирования ЦВЗ (как острых, так и хронических форм) [1] резко актуализируют проблему этой коморбидности в современном здравоохранении.

Под клинико-нейрофизиологическим паттерном когнитивных нарушений (КН) понимают комплексное нарушение высших психических функций, таких как память, внимание, восприятие, речь, навыки целенаправленной двигательной активности, мышление по сравнению с исходным уровнем индивидуума [2]. Для оценки степени КН стандартом считается нейропсихологическое тестирование (НПТ), включающее в себя использование различных психометрических шкал. Вместе с тем для выявления КН могут быть использованы нейрофизиологические методы исследования, в частности метод вызванного потенциала (ВП). Благодаря этой методике возможно выявить слабые сигналы центральной нервной системы (ЦНС), которые в несколько раз меньше обычной спонтанной активности мозга [3]. Отмечены значительные корреляции между значениями НПТ и показателями латентности и амплитуд когнитивного ВП (КВП) P300 у пациентов с ЦВЗ [4].

Первые сообщения о связанных с СД КН появились в начале XX в. [5]. Термин «диабетическая энцефалопатия» впервые использовали в 1950 г. для описания КН, объединенных с СД [6], предлагались, но не нашли применения

такие определения, как «функциональные церебральные нарушения» и «центральная нейропатия». Позднее предложили использовать «диабет-ассоциированное когнитивное снижение» для описания легких и умеренных КН при СД, не связанных с другими причинами [7].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе КН при СД, многофакторны, к ним относят: нарушение инсулинового сигналинга, нейровоспалительных путей, коактиватора-1 $\alpha$ -активатора пролифератора сиртуина-пероксисомы и передачи сигналов тау-протеина, митохондриальную дисфункцию [8].

В литературе недостаточно освещен вопрос влияния продолжительности СД и гликемического контроля на тип и выраженность КН. Другими неизученными вопросами являются особенность и взаимосвязь нейропсихологических и нейрофизиологических характеристик у пациентов с СД и ХЦВЗ. Такое разнообразие клинических проявлений КН и неопределенность категорий лиц наибольшего риска их развития среди пациентов с ХЦВЗ, СД 2 и послужили основанием для проведения данного исследования.

**Цель исследования** – определение клинико-нейрофизиологического паттерна КН у пациентов с ХЦВЗ и СД 2.

## Материалы и методы

Все пациенты находились на стационарном обследовании в 1-м неврологическом отделении ФГБНУ НЦН в период с 2018 по 2020 г.

Критерии включения: больные с верифицированным диагнозом ХЦВЗ на фоне АГ и/или атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА), наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: острое НМК, указания на НМК в анамнезе, нейродегенеративный характер неврологического заболевания, психические нарушения, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, декомпенсация соматической патологии; для больных СД – наличие других типов СД, лечение инсулином.

Всего обследовали 132 пациента с ХЦВЗ. В 1-ю группу вошли 58 больных ХЦВЗ без СД 2 в возрасте 64,5 [58; 72] года, во 2-ю – 74 пациента с ХЦВЗ и СД 2 (63 [57; 70] года). Всем больным проводились: сбор анамнестических данных, общеклиническое и неврологическое, нейропсихологическое

**Бердникович Елена Семеновна** – канд. мед. наук, рук. психолого-логопедической группы, ст. науч. сотр. ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0002-7608-2255

**Федин Павел Анатольевич** – канд. мед. наук, вед. научн. сотр. ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0001-9907-9393

**Титкова Ирина Игоревна** – мед. психолог ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0001-8936-5804

**Elena S. Berdnikovich.** ORCID: 0000-0002-7608-2255

**Pavel A. Fedin.** ORCID: 0000-0001-9907-9393

**Irina I. Titkova.** ORCID: 0000-0001-8936-5804

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов****Table 1. Clinical features of the studied patients**

Показатель	ХЦВЗ без СД 2	ХЦВЗ+ СД 2	<i>p</i>
Возраст, лет	64,5 [58; 72]	63 [57; 70]	0,220
Пол:			
мужчины, абс. (%)	21 (36,2)	27 (36,5)	
женщины, абс. (%)	37 (63,8)	47 (63,5)	0,971
АГ, абс. (%)	53 (92)	74 (100)	0,132
Атеросклероз БЦА, абс. (%)	50 (86,2)	71 (96,0)	0,429
ИБС, абс. (%)	9 (15,5)	20 (27,0)	0,113
Неврологические синдромы, абс. (%):			
• пирамидный	24 (41,3)	36 (48,6)	0,4031
• вестибуло-мозжечковый	36 (62,0)	58 (78,4)	<b>0,0389</b>
• цефалгический	40 (69,0)	62 (83,8)	<b>0,0440</b>
• КН	58 (100)	74 (100)	1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8 [22,3; 33,2]	31,5 [29,0; 35,5]	<0,001
Табакокурение, абс. (%)	10 (17)	11 (15)	0,755
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	18 (31)	22 (30)	0,901
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,3 [57,2; 81,3]	70 [58,7; 83,1]	0,640

логическое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное обследование.

Диагноз ХЦВЗ выставлялся на основании:

- анамнестических данных (хроническое медленно прогрессирующее ухудшение перфузии головного мозга – ГМ с развитием субъективной/объективной неврологической симптоматики);
- наличия очаговой неврологической симптоматики (вестибулярно-мозжечковых, пирамидных, чувствительных и когнитивных нарушений).

НПТ включало следующие тесты:

- монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA-тест) для оценки общего нейропсихологического профиля; снижение когнитивных функций определялось с учетом имеющегося уровня образования и при уровне отсечения по баллам менее 26 (из 30) [9];
- тест рисования часов для оценки зрительно-конструктивной деятельности (конструктивный праксис), гностических нарушений, регуляторных функций;
- тест последовательного соединения цифр и букв для оценки концентрации и переключаемости внимания, а также темпа сенсомоторных реакций;
- тест повторения цифр в прямом и обратном порядке по методу Векслера на определение объема кратковременной памяти, концентрации внимания и помехоустойчивости;

- батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) для оценки нарушений управляющих функций мозга;
- госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) для выявления состояний депрессии, тревоги и эмоционального расстройства;
- тест на беглость речи для оценки вербальной ассоциативной продуктивности.

Для нейрофизиологической оценки КН проводилось исследование пика Р300 КВП. Исследование осуществлялось с помощью технического обеспечения «Нейро-МВП-4» (Нейрософт) по стандартному протоколу.

При магнитно-резонансной томографии ГМ оценивали наличие очаговых и диффузных изменений вещества и степень расширения ликворных пространств ГМ. Анализ результатов изображений выполнялся согласно критериям J. Wardlaw и соавт. (2013 г.) [10]. Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) определялась по модифицированной шкале Fazekas (F): 0 – отсутствие; 1-я стадия – единичные очаги; 2-я – присутствие как единичных, так и частично сливных очагов; 3-я – сливные очаги [11].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитали по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}.$$

За наличие хронической болезни почек принималось снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которое исчислялось по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Все биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия).

Атеросклеротическое поражение БЦА верифицировали методом дуплексного сканирования на приборе Viamo Toshiba с использованием алгоритма исследования NASCET при определении степени стеноза.

Все лабораторные и инструментальные обследования проводились на фоне терапии, которую пациенты получали на момент включения в исследование. Больные из 2-й группы (ХЦВЗ с СД 2) принимали пероральную сахароснижающую терапию.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программного оборудования Statistica 10.0. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Качественные показатели по уровням группированных переменных сравнивали при помощи критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Сравнительный анализ групп проводился по количественному признаку с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

## Результаты

### Общеклинические и метаболические параметры

Клиническая характеристика обследованных больных ХЦВЗ с и без СД 2 представлена в **табл. 1**.

Фоновым сосудистым заболеванием у пациентов обеих групп была АГ: в 1-й группе она зафиксирована в 92% случаев, во 2-й – во всех. Более выраженная степень атеросклеротического поражения БЦА также чаще встречалась у больных СД.

Кардиальная патология – ИБС (включая перенесенный инфаркт миокарда) – чаще регистрировалась у пациентов с СД 2, однако различия не достигли уровня статистической значимости.

Основные неврологические синдромы были в целом сопоставимы у больных из обеих групп (**см. табл. 1**).

Учитывая значительные расхождения в когнитивных способностях у лиц с различным уровнем образования, подобрали одинаковый исходный фон в 2 обследованных

**Таблица 2. Результаты оценки метаболических параметров****Table 2. Results of the metabolic characteristics evaluation**

Показатель	ХЦВЗ без СД	ХЦВЗ+СД 2	<i>p</i>
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 [4,2; 6,5]	5,9 [4,4; 6,6]	0,055
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,4; 2,3]	2,0 [1,3; 2,5]	0,080
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	1,8 [1,4; 2,5]	2,1 [1,3; 3,0]	<b>0,029</b>
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,7 [1,5; 1,9]	1,4 [1,1; 1,8]	<b>0,001</b>
НbA <sub>1c</sub> , %	5,7 [5,3; 5,9]	7,8 [7,2; 8,0]	<b>&lt;0,001</b>
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,2; 5,8]	7,5 [6,9; 8,2]	<b>&lt;0,001</b>

группах: среди пациентов 1-й группы высшее образование имели 42 (72%) больных, во 2-й – 52 (70%);  $p=0,791$ .

Статистически значимо большие значения избыточной МТ и ожирения отмечены у пациентов с СД 2 ( $p<0,001$ ).

Параметры липидного обмена в обследованных группах в наибольшей степени изменились у больных ХЦВЗ на фоне СД 2: общий холестерин составил 5,9 [4,4; 6,6] ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,1 [1,3; 3,0] ммоль/л, триглицериды – 2,0 [1,3; 2,5] ммоль/л (табл. 2).

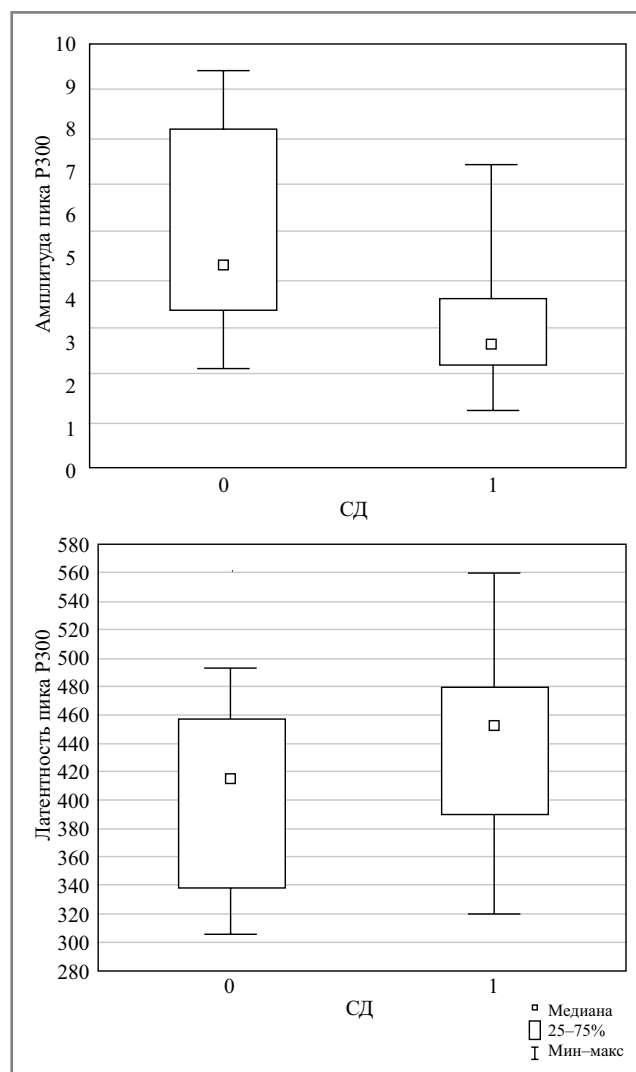
Длительность СД – в среднем 6 [3; 10] лет; в группу вошли 34 пациента с давностью заболевания менее 5 лет и 40 человек с СД в анамнезе более 5 лет, сопоставимых по возрасту и полу.

Все больные СД получали пероральную сахароснижающую терапию; 73 из 74 (98%) пациентов принимали метформин, из них 47 (63%) – в качестве монотерапии; 17 (23%) больных – производные сульфонилмочевины (глимепирид, гликлазид или глибенкламид); 7 (9%) – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин или канаглифлозин); 6 (8%) – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (вилдаглиптин или алоглиптин).

Гликированный гемоглобин (НbA<sub>1c</sub>) и глюкоза плазмы натощак у больных с длительностью анамнеза СД 2 ≤ 5 лет и > 5 лет не имели статистически значимых различий (7,7 [7,0; 7,8] и 7,4% [6,6; 8,3] ммоль/л против 7,9 [7,1; 8,0] и 7,6% [6,8; 8,1] ммоль/л соответственно;  $p=0,135$  и  $p=0,556$ ). Гипогликемических состояний как в период госпитализации, так и анамнестически не отмечено.

### Результаты оценки эмоциональной сферы и когнитивных функций

Оценка эмоционально-волевых нарушений свидетельствует о наличии у пациентов субклинической и клинически выраженной тревоги и депрессии, однако при сравнении 2 групп более выраженные нарушения выявили у больных СД 2 (табл. 3). В группе пациентов с СД 2 чаще отмечались психоэмоциональные нарушения: раздражительность и дисфория, снижение уровня внимания и более быстрого истощения при выполнении когнитивных задач.



**Рис. 1. Амплитуда и латентность пика P300 у больных с ХЦВЗ: 0 – пациенты без СД; 1 – пациенты с наличием СД 2.**

**Fig. 1. P300 amplitude and latency in patients with chronic cerebrovascular diseases (CCD): 0 – patients without type 2 diabetes (T2DM); 1 – patients with T2DM.**

НПТ показало, что у больных ЦВЗ и СД 2 результат оценки по шкале MoCA был значимо ниже в сравнении с пациентами без СД 2 ( $p=0,04$ ). При этом наблюдалось преобладание больных с признаками легких и умеренных КН (общий балл по шкале MoCA 23–26). Так, при обследовании отмечены: снижение интеллектуальной гибкости (тест последовательного соединения букв и цифр), нарушение конструктивного праксиса (тест рисования часов), оптико-пространственные нарушения и ухудшение отсроченного воспроизведения слов (слухоречевая память). При этом более выраженные нарушения обнаружены в группе пациентов с СД 2, что выражалось в снижении вербальной ассоциативной продуктивности, лобной дисфункции и общем когнитивном снижении.

### Результаты нейрофизиологического исследования

При исследовании пика P300 КВП зафиксировано, что только у 3 больных из 2-й группы их характеристики не изменились, в то время как у оставшихся пациентов отсутствовал пик P300, увеличилась латентность и снизилась амплитуда пика P300. При этом у больных СД 2 отмечались



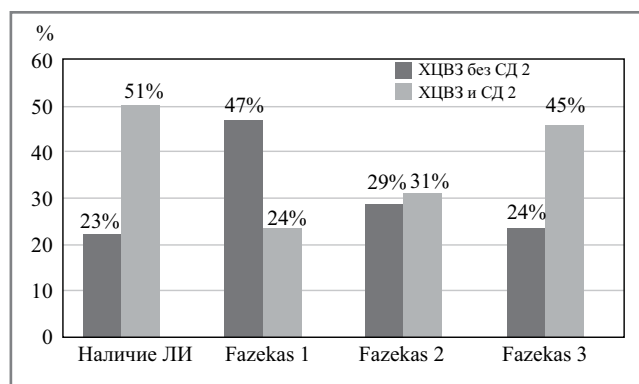
**Таблица 3. Результаты оценки эмоциональной сферы и когнитивных функций пациентов с ХЦВЗ в зависимости от наличия СД 2****Table 3. Results of the emotional and cognitive parameters evaluation of patients with CCD depending on the presence of T2DM**

Нейropsychологические параметры, единицы	ХЦВЗ без СД	ХЦВЗ+СД 2	<i>p</i>
Тревога, баллы	6 [4; 8]	9,9 [7,1; 12]	<0,001
Депрессия, баллы	4,9 [2; 6]	8,4 [6,2; 10,1]	<0,001
МоСА, баллы	26,2 [24,1; 28]	23,8 [21; 26]	<0,001
Зрительная память, количество символов	4,5 [2; 6,5]	3,5 [2,5; 4,8]	0,563
Перечисление цифр в прямом порядке, количество цифр	6 [4; 7]	5 [3; 6,5]	0,012
Перечисление цифр в обратном порядке, количество цифр	4,5 [2; 6]	2,5 [1,5; 4,5]	<0,001
БТЛД, баллы	18 [16; 20]	12,5 [10; 16]	<0,001
Тест слежения, мин	2,3 [1,1; 4,2]	2,4 [1,1; 4,5]	0,3431
Беглость речи, количество слов	17,5 [15; 20]	9,5 [7,5; 12]	<0,001
Тест рисования часов, количество баллов	9 [8,1; 9,7]	7,5 [6,2; 8,9]	<0,001

**Таблица 4. Результаты исследования КВП в зависимости от наличия СД 2 и степени КН****Table 4. Results of the cognitive evoked potential study in patients depending on the presence of T2DM**

Показатель	ХЦВЗ без СД		ХЦВЗ+СД 2		<i>p</i>	<i>p*</i>	<i>p**</i>
Амплитуда	5,3 [4,4; 8,2]		3,62 [3,2; 4,6]		<b>0,0001</b>		
	МоСА<26	МоСА≥26	МоСА<26	МоСА≥26			
	4,4 [4; 4,9]	8,3 [7,94; 8,74]	3,4 [3,2; 4]	3,9 [3,4; 7,1]			
Латентность	415 [338; 458]		452 [390; 480]		<b>0,032</b>		
	МоСА<26	МоСА≥26	МоСА<26	МоСА≥26			
	457 [421; 472]	338 [330; 340]	463 [446; 484]	435 [343; 460]			
					<b>0,354</b>	<b>0,002</b>	

*Примечание:* данные представлены в виде медианы [Q1; Q3]; *p* – различия между пациентами в зависимости от наличия СД 2; *p\** – различия между пациентами с результатом МоСА<26 баллов в зависимости от наличия СД 2; *p\*\** – различия между пациентами с результатом баллов МоСА≥26 в зависимости от наличия СД 2.

**Рис. 2. Нейровизуализационные феномены у пациентов с ХЦВЗ и СД 2.****Fig. 2. MRI findings in patients with CCD and T2DM.**

не только КН, определенные при НПТ, но и статистически значимо более низкий уровень амплитуды и большая латентность Р300 (рис. 1, табл. 4).

У пациентов с субъективными КН, не подтвержденными в ходе НПТ (результат оценки МоСА-теста ≥26 баллов), в группе больных с СД 2 отмечены меньшая амплитуда и большая латентность пика Р300. Нами не получено статистически значимых различий по результатам анализа

латентности пика Р300 у пациентов с КН обеих групп и сниженным итогом оценки МоСА-теста <26 (см. табл. 4).

При рассмотрении результатов НПТ выявлены корреляционные зависимости между амплитудой ВП Р300 и баллами по тестам перечисления цифр в прямом и обратном порядке ( $r=0,366$  и  $r=0,520$ ;  $p=0,006$  и  $p<0,001$  соответственно); отмечена обратная корреляционная взаимосвязь между латентностью ВП Р300 и оценкой управляющих функций по БТЛД ( $r=-0,34$ ;  $p=0,008$ ).

Проведен корреляционный анализ между параметрами углеводного обмена и характеристиками КВП. Выявлена прямая взаимосвязь между латентностью пика Р300 и глюкозой плазмы натощак в обеих группах больных ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ). В то же время подобная зависимость пика Р300 с уровнем  $HbA_{1c}$  ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ) обнаружена лишь в группе пациентов с СД 2. Не установлено статистически значимой взаимосвязи между длительностью анамнеза СД 2 и результатами оценки латентности и амплитуды пика Р300.

#### Нейровизуализационные феномены

При анализе нейровизуализационных характеристик у пациентов с ХЦВЗ в группе СД 2 статистически значимо отмечались более выраженные изменения вещества ГМ в виде ГИБВ и расширения ликворных пространств с признаками атрофии ГМ.

Лакунарные инфаркты (ЛИ) более чаще, чем в 2 раза, встречались в группе больных СД 2 ( $p=0,001$ ); рис. 2.



Наиболее выраженная ГИБВ (Fazekas 3) статистически значимо чаще выявлена в группе пациентов с СД 2 (45% против 24% участников исследования без СД 2;  $p=0,0125$ ), тогда как наименее выраженные изменения (Fazekas 1) в преобладающем числе наблюдений отмечены в группе пациентов без СД 2 (47% против 24% больных СД 2;  $p=0,0057$ ). Изменения вещества мозга средней выраженности (Fazekas 2) встречались в обеих группах с сопоставимой частотой ( $p=0,804$ ).

## Обсуждение

Сосуществование и взаимовлияние двух важнейших актуальных медико-социальных проблем – ХЦВЗ и КН ставят перед современной медициной задачу более глубокого изучения факторов риска их возникновения, развития, патогенеза и особенностей коморбидного течения [12]. Особую важность изучению этих отношений придают КН, ухудшающие проведение адекватной терапии, качество жизни и социальную адаптацию больных.

В литературе приводятся разные взгляды на феноменологию когнитивной дисфункции при СД. Преобладает точка зрения, согласно которой к характерным для СД относят нарушения нейродинамического компонента психической деятельности – концентрации внимания и обучения, замедление мышления. При этом нарушения памяти являются вторичными и связаны с длительностью заболевания СД. Согласно результатам других исследований, КН имеют прямую взаимосвязь с СД, тогда как нейродинамические нарушения носят вторичный характер и ассоциированы с сосудистыми причинами [13, 14]. В целом гипергликемия, безусловно, играет роль в развитии КН, но непосредственно с ней удается связать лишь умеренный, преимущественно нейродинамический дефицит.

Известно, что не только гипергликемия, но и гипогликемические состояния ассоциированы со снижением КН у пациентов с СД. В нашей работе гипогликемические состояния отмечены не были, что, вероятно, можно отнести к ограничениям исследования.

СД 2 ассоциирован с такими факторами риска развития КН, как дислипидемия и избыточная МТ [15, 16].

Симптомокомплекс КН при ХЦВЗ и СД 2, как показано в нашем исследовании, характеризуется не только расстройствами памяти и внимания, но и значительным нарушением управляющих функций мозга, диагностика которых может представлять непростою клиническую задачу. Наиболее чувствительными являются методики, учитывающие временные характеристики выполнения задания. Для оценки управляющих функций использовали БТЛД. У обследованных нами пациентов с ХЦВЗ и СД 2 средний балл БТЛД был ниже, чем у лиц без СД, и составил 12,4 балла против 18 баллов соответственно ( $p<0,001$ ).

Показано, что наличие СД 2 у больных ХЦВЗ негативно влияет на когнитивные функции, в особенности на блок программирования и контроля деятельности. При этом регуляторная недостаточность проявляется, в первую очередь, инертностью психических процессов, выявляемой БТЛД и следованием по маршруту, тестом вербальных ассоциаций. У пациентов с СД отмечался также более выраженный дефицит в тестах на зрительно-пространственный гнозис, что указывает на функциональную заинтересованность теменно-затылочных отделов ГМ.

Нарушение управляющих функций и расстройства эмоционально-волевой сферы часто сопутствуют друг другу и могут составлять единый симптомокомплекс. При оценке по шкале HADS среди больных СД 2 значимо преобладали лица с субклинически выраженной депрессией (балл  $>8$ ),

балльная оценка депрессии была выше в сравнении с участниками исследования без СД 2, что согласуется с литературными данными [17–19]. Так, ранее показано, что депрессия является частой сопутствующей патологией у пациентов с СД, встречаясь в 2 раза чаще, чем у лиц без СД (14,4% vs 32,5%). Вместе с тем наличие психоэмоциональных нарушений может маскировать или, наоборот, аггравировать некоторые проявления ЦВЗ, что осложняет дифференциальную диагностику и нередко приводит к нарастанию симптомов.

По данным КВП наличие СД 2 значимо ухудшает показатели в виде увеличения латентности и уменьшения амплитуды пика P300, что подтверждает заинтересованность дорсолатеральных отделов лобной коры у больных ХЦВЗ. На основе этих данных можно сделать вывод о том, что у пациентов с подобной коморбидностью КН на доклинической стадии встречаются раньше, чем у участников исследования без СД. С помощью метода ВП можно выявлять изменения когнитивного статуса больных на самой ранней стадии, что при адекватной коррекции может приостановить их дальнейшее развитие. Включение нейрофизиологических методик в протокол исследования дополняет клиническую картину заболевания, позволяя выявить изменения когнитивной сферы, которые не диагностируются по данным клинического и нейропсихологического осмотров.

Важнейшим направлением для обнаружения патоморфологического субстрата КН является прижизненное изучение состояния вещества ГМ, связей между ХЦВЗ, СД 2 и локализацией очаговых и диффузных изменений, включая ГИБВ. Проведенный нейровизуализационный анализ в группах больных ХЦВЗ с и без СД 2 определил более выраженную ГИБВ и большее количество ЛИ в группе пациентов с СД. Данный факт может свидетельствовать о негативном влиянии хронической гипергликемии на состояние вещества мозга, реализуемый как через механизмы непосредственного его повреждения, так и через поражения сосудов микроциркуляторного русла с развитием церебральной микроангиопатии. Последний феномен в настоящее время все чаще рассматривают в контексте биомаркера КН.

## Заключение

В проведенном исследовании описан паттерн ХЦВЗ при СД 2, который проявляется одновременным нарушением углеводного обмена и нейрокогнитивной дисфункцией, сопровождающейся нейрофизиологическими и нейровизуализационными изменениями. Так, сочетание СД 2 и ХЦВЗ характеризуется не только расстройствами памяти и внимания, но и значительным нарушением управляющих функций мозга, а регуляторная недостаточность проявляется, в первую очередь, инертностью психических процессов, расстройствами эмоционально-волевой сферы. При этом качество гликемического контроля оказывает влияние на когнитивные функции.

Клинически значимые КН у больных ХЦВЗ на фоне СД 2 подтверждаются результатами нейрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования. На этапе субклинических КН отмечены наибольшие изменения функциональной активности ЦНС на фоне СД 2. ХЦВЗ у пациентов с СД 2 характеризуется также и более выраженными изменениями ГМ в виде увеличения ГИБВ и большего количества ЛИ.

Проведенное исследование показало не только общность изменений клинических и нейрофизиологических параметров и взаимосвязь их с показателями метаболизма, но и возможность диагностики ранних, субклинических

проявлений нарушения функциональной активности ЦНС у больных ХЦВЗ на фоне СД.

Таким образом, СД 2 на фоне ХЦВЗ является несомненным фактором риска развития КН. Особую значимость раннему выявлению и последующему лечению КН у данной категории больных придает тот факт, что СД, как никакое другое заболевание, требует от пациента активного участия в контроле и лечении, которое затруднено в случае нарушения когнитивных функций.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Работа выполнялась на базе 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии».

The study has been conducted on the base of the 1st neurological department of the Research Center of Neurology.

#### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
БТЛД – батарея тестов для оценки лобной дисфункции  
БЦА – брахиоцефальные артерии  
ВП – вызванный потенциал  
ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества  
ГМ – головной мозг  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
КВП – когнитивный вызванный потенциал

КН – когнитивное нарушение  
ЛИ – лакунарный инфаркт  
НМК – нарушение мозгового кровообращения  
НПТ – нейропсихологическое тестирование  
СД – сахарный диабет  
ХЦВЗ – хроническое цереброваскулярное заболевание  
ЦНС – центральная нервная система  
HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин  
MoCA-тест – монреальская шкала оценки когнитивных функций

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lin X, Xu Y, Pan X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020;10(1):14790. DOI:10.1038/s41598-020-71908-9
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал.* 2006;11(Прил. 1):4-12 [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological pattern. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2006;11(Pril. 1):4-12 (in Russian)]
- Medvidovic S, Titlic M, Maras-Simunic M. P300 evoked potential in patients with mild cognitive impairment. *Acta Inform Med.* 2013;21(2):89-92. DOI:10.5455/aim.2013.21.89-92
- De Salvo S, Lo Buono V, Bonanno L, et al. Role of visual P300 in cognitive assessment of subacute stroke patients: a longitudinal study. *Int J Neurosci.* 2020;130(7):722-6. DOI:10.1080/00207454.2019.1705808
- Miles WR. Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Intern Med (Chic).* 1922;30(6):767-77. DOI:10.1001/archinte.1922.00110120086003
- Dejong R. The Nervous System Complications of Diabetes Mellitus, with Special Reference to Cerebrovascular Changes. *J Nerv Ment Dis.* 1950;111:181-206.
- Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M, et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. *Diabetologia.* 2006;49(6):1447-8. DOI:10.1007/s00125-006-0221-8
- Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, et al. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep.* 2016;16(9):87. DOI:10.1007/s11892-016-0775-x
- Davis DH, Creavin ST, Yip JL, et al. Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):CD010775. DOI:10.1002/14651858.CD010775.pub2
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-38. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- Fazekas F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351-6. DOI:10.2214/ajr.149.2.351
- Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., и др. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2016;10(2):5-10. [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV, et al. The main pathogenetic mechanisms of vascular cerebral pathology associated with atherosclerosis and metabolic syndrome: the search for correction approaches. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii.* 2016;10(2):5-10 (in Russian)].
- Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, et al. Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol.* 2002;441(1-2):1-14. DOI:10.1016/S0014-2999(02)01486-3
- Hardigan T, Ward R, Ergul A. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on cognitive dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(20):1807-22. DOI:10.1042/CS20160397
- Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, et al. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):535-45. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30118-2
- Ganguli M, Beer JC, Zmuda JM, et al. Aging, Diabetes, Obesity, and Cognitive Decline: A Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(5):991-8. DOI:10.1111/jgs.16321
- Бобров А.Е., Володина М.Н., Агамамедова И.Н., и др. Психические расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа. *РМЖ.* 2018;1(1):28-33 [Bobrov AE, Volodina MN, Agamamedova IN, et al. Mental disorders in type 2 diabetic patients. *RMJ.* 2018;1(1):28-33 (in Russian)].
- Дубинина И.И., Жаднов В.А., Янкина С.В., и др. Симптомы депрессии и тревоги у больных сахарным диабетом 2 типа и цереброваскулярной болезнью. *Сахарный диабет.* 2012;15(4):59-62 [Dubinina II, Zhadnov VA, Yankina SV, et al. Anxiety and depressive disorders in patients with diabetes mellitus type 2 and cerebrovascular disease. *Sakharnyi diabet.* 2012;15(4):59-62 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-5539
- Kawada T. Sertraline treatment in depressive patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2019;13(4):384-5. DOI:10.1016/j.pcd.2018.12.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Оценка экспрессии лептина и рецептора лептина в атеросклеротических бляшках у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Д.А. Димитрова<sup>✉1</sup>, И.А. Михайлов<sup>2</sup>, К.Ю. Токарев<sup>1</sup>, М.С. Мичурова<sup>1</sup>, А.М. Горбачева<sup>1</sup>, Н.В. Данилова<sup>2</sup>, П.Г. Мальков<sup>2</sup>, В.Ю. Калашников<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Сахарный диабет (СД) является важным предиктором развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что у больных СД атеросклероз возникает раньше, сокращая продолжительность их трудовой деятельности и жизни. Лептин, как и маркеры воспаления, могут способствовать прогрессированию атеросклероза при СД, участвовать в развитии местной воспалительной реакции и патогенезе развития атеросклеротической бляшки.

**Цель.** Изучить иммунофенотип клеток, входящих в состав атеросклеротических бляшек у пациентов с СД.

**Материалы и методы.** Проведено наблюдательное одномоментное двухцентровое исследование, в которое включены 24 пациента (20 мужчин и 4 женщины), подвергшиеся аорто-фemorальному, бедренно-берцовому шунтированию или каротидной эндартерэктомии. В ходе проведения операции получен фрагмент артериальной стенки с атеросклеротической бляшкой для дальнейшего проведения иммуногистохимического исследования: оценки экспрессии CD68+ макрофагов,  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -гладкомышечный актин), CD34, лептина и рецептора лептина.

**Результаты.** При сравнении результатов оценки экспрессии CD68 ( $p=0,922$ ),  $\alpha$ -SMA ( $p=0,192$ ), CD34 ( $p=0,858$ ), рецептора лептина ( $p=0,741$ ) и лептина ( $p=0,610$ ) в атеросклеротических бляшках статистически значимых различий между группами пациентов с СД и без СД не выявлено. Отсутствие достоверных различий между двумя группами, возможно, обусловлено небольшим количеством наблюдаемых пациентов с СД. В частности, при оценке экспрессии выбранных маркеров в атеросклеротических бляшках у больных СД отмечено значительно больше рецепторов лептина, чем у лиц без СД (2160,716 и 1205,88 соответственно), а также значительно меньше CD68+ (0,39 и 0,98 соответственно) и  $\alpha$ -SMA+ (6,5 и 13,5 соответственно).

**Заключение.** На основании оценки экспрессии CD68,  $\alpha$ -SMA, CD34, рецептора лептина и лептина не выявлено достоверных различий в структуре атеросклеротической бляшки у пациентов с СД и без. В то же время, несмотря на ограничения исследования (небольшое число больных, умеренная тяжесть СД, пожилой возраст пациентов в группе с нарушением углеводного обмена), мы обнаружили тенденцию в увеличении количества рецепторов лептина и уменьшении количества  $\alpha$ -SMA+, CD68+ у больных СД. Требуется дальнейшее изучение этой проблемы с учетом ограничений данной работы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, лептин, рецептор лептина, атеросклеротическая бляшка

**Для цитирования:** Димитрова Д.А., Михайлов И.А., Токарев К.Ю., Мичурова М.С., Горбачева А.М., Данилова Н.В., Мальков П.Г., Калашников В.Ю. Оценка экспрессии лептина и рецептора лептина в атеросклеротических бляшках у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1186–1192. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201079

ORIGINAL ARTICLE

## Leptin and leptin receptor evaluation in atherosclerotic plaques in patients with type 2 diabetes mellitus

Diana A. Dimitrova<sup>✉1</sup>, Ilya A. Mikhailov<sup>2</sup>, Konstantin Yu. Tokarev<sup>1</sup>, Marina S. Michurova<sup>1</sup>, Anna M. Gorbacheva<sup>1</sup>, Natalia V. Danilova<sup>2</sup>, Pavel G. Malkov<sup>2</sup>, Viktor Yu. Kalashnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Diabetes mellitus (DM) is a significant predictor of atherosclerosis, cardiovascular disease, and cardiovascular mortality. It is known that atherosclerosis occurs earlier in patients with diabetes, reducing the duration of their life. Leptin as well as other inflammatory markers can contribute to the progression of atherosclerosis in patients with DM, participate in the development of a local inflammatory reaction.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Димитрова Диана Аршалуйсовна – ассистент методического аккредитационно-симуляционного центра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Тел.: +7(967)153-70-05; e-mail: diadavtyan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1359-8297

Михайлов Илья Александрович – стажер-исследователь отд. клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-8020-369X

Токарев Константин Юрьевич – канд. мед. наук, зав. операционным блоком отд-ния кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-1359-8297

Мичурова Марина Сергеевна – науч. сотр. врач-кардиолог отд. кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» ORCID: 0000-0003-1495-5847

<sup>✉</sup>Diana A. Dimitrova. E-mail: diadavtyan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1359-8297

Ilya A. Mikhailov. ORCID: 0000-0001-8020-369X

Konstantin Yu. Tokarev. ORCID: 0000-0002-1359-8297

Marina S. Michurova. ORCID: 0000-0003-1495-5847

**Aim.** Determine the cells immunophenotype of atherosclerotic plaques in patients with diabetes.

**Materials and methods.** We analyzed 24 patients (20 men and 4 women), who underwent aortofemoral bypass, femoral-tibial bypass or carotid endarterectomy. During the operation, a fragment of the arterial wall with an atherosclerotic plaque was obtained for further immunohistochemical studies. Five histologic plaque characteristics (CD68+,  $\alpha$ -SMA, CD34, leptin and leptin receptor) were compared.

**Results.** No difference in the expression of CD68 ( $p=0.922$ ),  $\alpha$ -SMA ( $p=0.192$ ), CD34 ( $p=0.858$ ), leptin receptor ( $p=0.741$ ) and leptin ( $p=0.610$ ) in atherosclerotic plaques were observed between patients with and without DM. The lack of significant differences between the two groups was possibly due to the small number of observations with DM. In particular, when assessing the expression of selected markers in atherosclerotic plaques, patients with DM showed significantly more leptin receptors than patients without DM (2160.716 and 1205.88 respectively); and also significantly less CD68+ (0.39 and 0.98 respectively) and  $\alpha$ -SMA+ (6.5 and 13.5 respectively).

**Conclusion.** Based on the expression of CD68,  $\alpha$ -SMA, CD34, leptin receptor and leptin, no significant differences were observed in atherosclerotic plaque between patients with and without DM. At the same time, despite the limitations of the study (a small number of patients, moderate severity of DM, elderly patients in the DM group), we found a tendency in the increased number of leptin receptors and a decreased number of  $\alpha$ -SMA+, CD68+ in DM atherosclerotic plaques. Further study needed, taking into account the limitations of this work.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, leptin, leptin receptor, atherosclerotic plaque

**For citation:** Dimitrova DA, Mikhailov IA, Tokarev KYu, Michurova MS, Gorbacheva AM, Danilova NV, Malkov PG, Kalashnikov VYu. Leptin and leptin receptor evaluation in atherosclerotic plaques in patients with type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (10): 1186–1192. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201079

## Введение

Постоянно растущее число пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями является одной из основных проблем в области здравоохранения. Сахарный диабет (СД) занимает одно из ведущих положений в структуре заболеваемости хроническими неинфекционными болезнями [1]. Также с каждым годом увеличивается доля СД 2-го типа в структуре общей смертности населения. По последним данным, численность пациентов с СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2019 г. превысила 463 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2045 г. число пациентов с СД будет составлять 700 млн человек. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост заболеваемости СД [2].

СД является важным предиктором развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что у пациентов с СД атеросклероз возникает раньше, сокращая продолжительность их трудовой деятельности и жизни [3]. Нарушение углеводного обмена оказывает непосредственное влияние на формирование и распространение атеросклеротической бляшки [4]. Патологические состояния, наблюдаемые при СД, такие как гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность, ускоряют развитие атеросклероза из-за поражения сосудистой стенки воспалительными реакциями, эндотелиальной дисфункции, аномалий форменных элементов крови, миграции гладкомышечных клеток. Помимо этого, гипергликемия приводит к повышению концентрации конечных продуктов гликозилирования, а также усилению окислительного стресса [5]. Кроме того, СД вызывает гиперкоагуляцию, которая играет определенную роль в росте и разрыве бляшек и увеличивает риск внезапной внутрисосудистой окклюзии или тромбоза [6].

Гипергликемия вызывает не просто более тяжелое поражение артериального русла, а запускает целый ряд патологических процессов, которые приводят к формированию специфического клеточного состава атером. Поиск специфических микроскопических признаков и особенностей иммунофенотипа клеток, входящих в состав атеросклеротической бляшки, позволит расширить понимание патогенеза атеросклероза. В частности, представляет интерес уточнение роли лептина в формировании атеросклеротической бляшки у пациентов с СД, поскольку гиперлептинемия является одним из ключевых метаболических компонентов СД 2-го типа. Лептин, как и маркеры воспаления, может способствовать прогрессированию атеросклероза при СД, участвовать в развитии местной воспалительной реакции и патогенезе развития атеросклеротической бляшки [7].

Проведены исследования по сравнению особенностей иммунофенотипа клеток, входящих в состав атеросклеротических бляшек (экспрессия общего маркера макрофагов CD68), состояния соединительной ткани в атеросклеротической бляшке [в том числе количественная оценка экспрессии маркера гладкомышечных клеток  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -гладкомышечного актина) и маркера эндотелиальных клеток CD34+] у пациентов с СД преимущественно в сонных и коронарных артериях, однако полученные результаты противоречивы [5]. Оценка экспрессии лептина и рецептора лептина в бляшках в этих исследованиях не осуществлялась.

Проводились попытки морфологической оценки влияния лептина на атерогенез. Основным общим недостатком этих работ явилось сомнительное качество исследуемого материала: в ходе эндартерэктомии врач имеет возможность получить лишь клеточный детрит, а не послойный срез сосудистой стенки, что затрудняет интерпретацию полученных результатов [8–10]. В других недавних иссле-

**Горбачева Анна Максимовна** – науч. сотр., врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6581-4521

**Данилова Наталья Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-7848-6707

**Мальков Павел Георгиевич** – д-р мед. наук, зав. отд. клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-5074-3513

**Калашников Виктор Юрьевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра по координации эндокринологической службы, зав. отд. кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-5573-0754

**Anna M. Gorbacheva.** ORCID: 0000-0001-6581-4521

**Natalia V. Danilova.** ORCID: 0000-0001-7848-6707

**Pavel G. Malkov.** ORCID: 0000-0001-5074-3513

**Viktor Yu. Kalashnikov.** ORCID: 0000-0001-5573-0754

**Таблица 1. Метод распределения баллов для расчета экспрессии лептина****Table 1. Leptin expression scoring method**

Характеристика плотности распределения метки	Описание	Баллы
Экспрессия отсутствует	Менее 0,1%	0
Слабая экспрессия	Больше 0,1% и меньше 5%	1
Средняя экспрессия	Больше 5% и меньше 10%	2
Сильная экспрессия	Более 10%	3

дованиях выполнено не патологоанатомическое исследование атеросклеротических бляшек, а использованы визуализирующие методики, что снижает информативность результатов и ограничивает спектр возможных изучаемых компонентов [11, 12].

В данной работе исследовался иммунофенотип клеток, входящих в состав атеросклеротических бляшек у пациентов с СД 2-го типа и без него, которым выполнены аорто-фemorальное шунтирование, бедренно-берцовое шунтирование, каротидная эндартерэктомия. Наряду с оценкой экспрессии маркеров CD68, CD34,  $\alpha$ -SMA оценивались экспрессии лептина и рецептора лептина.

**Цель исследования** – изучить иммунофенотип клеток, входящих в состав атеросклеротических бляшек у пациентов с СД.

### Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Проведено наблюдательное одномоментное двухцентровое исследование.

**Место и время проведения исследования.** Набор пациентов осуществлялся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина». Обследование пациентов выполнялось в условиях стационара. Исследование проводилось с октября 2018 по август 2019 г.

**Критерии соответствия.** Критерии включения: пациенты в возрасте 45–90 лет, подвергавшиеся аорто-фemorальному, бедренно-берцовому шунтированию или каротидной эндартерэктомии.

Критерии исключения: острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения; злокачественные новообразования, гемобластозы; тиреотоксикоз; терминальная стадия почечной или печеночной недостаточности.

### Описание медицинского вмешательства

Перед проведением оперативного вмешательства (аорто-фemorальное, бедренно-берцовое шунтирование,

каротидная эндартерэктомия) пациентам выполнялось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

Все больные СД получали сахароснижающие препараты.

В ходе проведения операции забирали фрагмент артериальной стенки с атеросклеротической бляшкой. Удаленный материал помещался и хранился в 10% забуференном нейтральном формалине. Перед гистологической проводкой материал помещался в раствор декальцинирующей жидкости (смягчающая кальцификацию в бляшке для целей обработки без полного ее растворения) и парафиновые блоки для выполнения патологоанатомического исследования.

Патологоанатомическое исследование с применением иммуногистохимического метода осуществлялось на базе отдела клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». С парафиновых блоков изготовлены срезы толщиной 3–4 мкм, которые монтировались на высокоадгезивные стекла (Menzel GmbH & Co KG, Германия). Депарафинирование, регидратация и демаскировка антигенов проводились при помощи буферов Dewax and HIER Buffer M, Dewax and HIER Buffer H, Dewax and HIER Buffer L (Thermo, Великобритания) при температуре 95–98°C, pH 8,0 в течение 20 мин в модуле предобработки (PT-Module, Dako). Постановка иммуногистохимических реакций выполнялась с помощью автостейнера Thermo 480S (Thermo, Великобритания). Время инкубации составило 15–30 мин. Количественная оценка экспрессии маркеров производилась с использованием системы автоматического морфометрического анализа изображений LAS X (Leica Microsystems, Германия). Осуществлялась оценка экспрессии CD68+,  $\alpha$ -SMA, CD34, лептина и рецептора лептина.

**Методика оценки экспрессии лептина** состояла из 3 этапов [13]: для постановки иммуногистохимических реакций использовались кроличьи поликлональные антитела к лептину Anti-OB (Abcam, Великобритания).

Первый этап – проведение оценки плотности распределения метки (отношение площади метки к площади поля зрения, выраженное в процентах) в 5 полях зрения при увеличении в 40 раз в каждом фрагменте ткани.

Второй этап – перевод полученных значений плотности распределения метки в полуколичественную шкалу (пороговые значения – табл. 1, 2).

Третий этап – расчет итогового среднего балла на основании 5 значений по полуколичественной шкале.

**Методика оценки экспрессии рецептора лептина, CD68,  $\alpha$ -SMA, CD34** [14]: для постановки иммуногистохимических реакций использовались поликлональные кроличьи антитела к эпитопу человека Anti-ObR (Abcam, Великобритания), соответствующему аминокислотам 541–840 во внутреннем

**Таблица 2. Пример расчета итогового среднего балла экспрессии лептина****Table 2. Example of calculating the final leptin expression mean score**

Номер случая	Оценка плотности распределения метки, %	Группы	Баллы	Лептин (итоговый средний балл)
A001	13,957	Сильная	3	
A001	1,091	Слабая	1	
A001	4,807	Слабая	1	1,8
A001	9,057	Средняя	2	
A001	6,418	Средняя	2	



**Таблица 3. Характеристика пациентов****Table 3. Patient characteristics**

Показатель	1-я группа, n=8 (с СД 2-го типа)	2-я группа, n=16 (без СД 2-го типа)	p-значение
Возраст, лет	75 [65; 80]	69 [60; 75]	0,221
Пол			
Мужчины, n (%)	5 (62,5)	15 (93,8)	0,091
Женщины, n (%)	3 (37,5)	1 (6,3)	
Курение, n (%)	4 (50)	13 (81,3)	0,167
Общий холестерин, ммоль/л	4,95 [3,06; 5,72]	3,81 [3,16; 4,60]	0,501
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,24 [6,50; 8,63]	5,49 [4,70; 5,68]	<0,001
Гипертоническая болезнь, n (%)	8 (100)	16 (100)	0,502
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	6 (75)	5 (31,3)	
I функционального класса	4 (50)	2 (13,3)	0,106
II функционального класса	2 (25)	3 (20)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (37,5)	3 (18,8)	0,362
Инсульт в анамнезе n (%)	1 (12,5)	3 (18,8)	1,000
Забор материала из, n (%)			
Аорта	2 (25)	11 (68,8)	–
Подвздошная артерия	4 (50)	5 (31,3)	
Внутренняя сонная артерия	2 (25)	0	

доме рецептора лептина человека. Согласно спецификациям производителя антитело распознает как длинную, так и короткую изоформу рецептора лептина и перекрестно реагирует с мышинной изоформой рецептора лептина.

Оценка экспрессии рецептора лептина, CD68,  $\alpha$ -SMA, CD34 проводилась с использованием количественного морфометрического метода. Для каждого фрагмента ткани выбирались 3 поля зрения при увеличении в 10 раз, в каждом из которых подсчитывалась общая площадь метки в квадратных микрометрах, и далее рассчитывалась средняя площадь метки с 3 полей зрения.

**Методика оценки экспрессии CD68,  $\alpha$ -SMA и CD34.** Для постановки иммуногистохимических реакций использовались моноклональные антитела к CD68 (клон PG-M1, Dako, Дания), моноклональные антитела к  $\alpha$ -SMA (1A4, Dako, Дания) и моноклональные антитела к CD34 (клон QVEnd-10, Dako, Дания).

Оценка экспрессии рецептора CD68,  $\alpha$ -SMA и CD34 проводилась с использованием количественного морфометрического метода. Для каждого фрагмента ткани выбирались три поля зрения при увеличении в 20 раз, в каждом из которых производилась оценка плотности распределения метки (отношение площади метки к площади поля зрения, выраженное в процентах), и далее рассчитывалось среднее значение плотности распределения метки в 3 полях зрения, выраженное в процентах.

### Этическая экспертиза

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» от 09.03.2017 (протокол №5).

### Статистический анализ

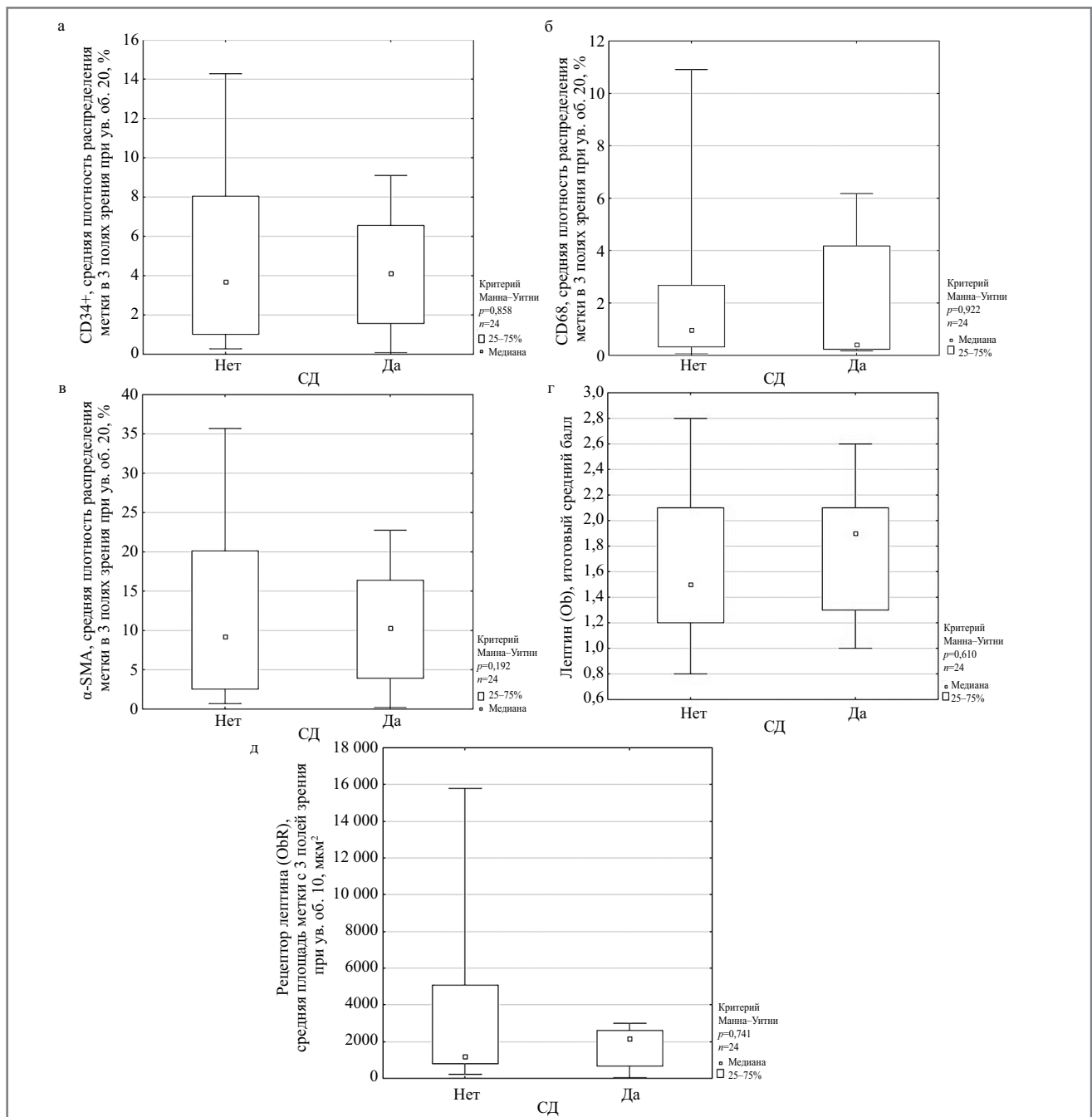
Способ формирования выборки: выборки сформированы путем сплошного включения наблюдений. Предварительного

**Таблица 4. Проводимая медикаментозная терапия****Table 4. Patients drug therapy**

Показатель	1-я группа, n=8 (с СД 2-го типа)	2-я группа, n=16 (без СД 2-го типа)	p-значение
Статины, n	3	14	0,020
Аторвастатин 20 мг	2	11	
Аторвастатин 40 мг	1	3	
Антиагреганты, n	8	12	0,620
Ацетилсалициловая кислота	6	9	
Клопидогрел	2	3	
$\beta$ -Адреноблокаторы, n	4	8	1,000
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, n	6	12	1,000
Пероральные сахароснижающие препараты, n	7	–	–
Инсулинотерапия, n	1	–	–

расчета выборки не проводилось. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия СД.

Для статистической обработки материала использовалась программа Statistica 13.3 (StatSoft, США). Данные описательной статистики представлены в виде медианы, а также 25 и 75-го перцентилей. Для описания качественных



**Рис. 1.** Сравнение результатов оценки экспрессии CD68, α-SMA, CD34, рецептора лептина и лептина в атеросклеротических бляшках в группах пациентов с СД 2-го типа и без СД: а – распределение средней площади CD34+ в участках атеросклеротической бляшки у пациентов с СД и без; б – распределение средней площади CD68 в участках атеросклеротической бляшки у пациентов с СД и без; в – распределение средней площади α-SMA в участках атеросклеротической бляшки у пациентов с СД и без; г – итоговый средний балл распределения лептина в участках атеросклеротической бляшки у пациентов с СД и без; д – распределение средней площади рецептора лептина в участках атеросклеротической бляшки у пациентов с СД и без.

**Fig. 1.** Comparison of CD68, α-SMA, CD34, leptin receptor and leptin expression results in atherosclerotic plaques in groups of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and without diabetes mellitus: a – the average area distribution of CD34+ in atherosclerotic plaque in patients with and without DM; b – the average area distribution of CD68 in atherosclerotic plaque in patients with and without DM; c – the average area distribution of α-SMA in atherosclerotic plaque in patients with and without DM; d – the final average score of leptin distribution in the atherosclerotic plaque in patients with and without DM; e – the average area distribution of leptin receptor in atherosclerotic plaque in patients with and without DM.

данных рассчитывали абсолютные ( $n$ ) и относительные значения (%). Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро–Уилка. Связь между количественными показателями устанавливали, используя непараметри-

ческий метод Манна–Уитни. Для анализа связей между категориальными переменными использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включены 24 пациента (20 мужчин и 4 женщины; средний возраст первых составил 67 лет, вторых – 82 года). Сформированы 2 группы: в 1-ю включены 8 пациентов с СД, во 2-ю – 16 лиц без нарушений углеводного обмена.

Статистически значимые различия в исследуемых группах по возрасту, статусу курения, показателям липидного спектра отсутствовали, что, вероятно, обусловлено небольшим количеством наблюдений. В то же время пациенты с СД чаще страдали ишемической болезнью сердца: 75% в группе пациентов с СД и 31% в группе без него. Средняя длительность СД 2-го типа составила 6 лет [1; 10] (табл. 3).

Пациентам проведено оперативное вмешательство (аорто-фemorальное шунтирование –  $n=13$ , бедренно-берцовое шунтирование –  $n=9$ , каротидная эндартерэктомия –  $n=2$ ). Каротидная эндартерэктомия выполнена только у пациентов с СД 2-го типа. В ходе оперативного вмешательства получены материалы (бляшки) для дальнейшего иммуногистохимического исследования.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по лекарственной терапии на момент включения в исследование (табл. 4). Большинство получали антиагрегантную и гиполипидемическую терапию, однако в группе СД 2-го типа меньше 1/2 пациентов получали статины. Всего 1 человек был на интенсифицированной схеме инсулинотерапии в группе с СД 2-го типа.

Сравнение результатов оценки экспрессии CD68,  $\alpha$ -SMA, CD34, рецептора лептина и лептина в атеросклеротических бляшках в группе пациентов с СД 2-го типа и группе пациентов без СД представлены на рис. 1.

При сравнении результатов оценки экспрессии CD68,  $\alpha$ -SMA, CD34, рецептора лептина и лептина в атеросклеротических бляшках статистически значимых различий между 2 группами пациентов не выявлено (см. рис. 1), что в первую очередь обусловлено малым числом пациентов с СД. Необходимо проведение исследования на большей выборке пациентов с СД для выявления значимых различий между группами по характеристикам экспрессии CD68,  $\alpha$ -SMA, CD34, рецептора лептина и лептина.

## Обсуждение

Наше исследование показало отсутствие значимых различий в CD68+,  $\alpha$ -SMA+, CD34+, рецепторе лептина, лептине при иммуногистохимическом анализе атеросклеротических бляшек у больных СД.

В большом исследовании V. Scholtes и соавт., длившемся с 2002 по 2010 г., проанализирован морфологический состав атеросклеротической бляшки сонных артерий у 1455 пациентов, и не выявлено различий между пациентами с СД 2-го типа и без него. В этой работе исследователи сравнивали CD68+,  $\alpha$ -SMA+, CD34+ [15]. Исследователи S. van Haelst и соавт. провели работу с целью выявить морфологические особенности атеросклеротических бляшек у пациентов с СД 2-го типа, которым выполнено хирургическое вмешательство на бедренной или подвздошной артериях. Такую локализацию авторы выбрали в связи с частым поражением артерий нижних конечностей при СД. По их результатам отмечалась более выраженная кальцификация атеросклеротической бляшки (отношение шансов 2,11, 95% доверительный интервал 1,43–3,12;  $p<0,01$ ) у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с пациентами без СД, но других морфологических различий выявить не удалось [16]. Однако в этих работах исследуемый материал получен в ходе

эндартерэктомий, которые дают лишь клеточный детрит, а не последний срез артериальной стенки, что в целом затрудняет оценку результатов.

В другом исследовании M. Karaduman и соавт. изучали атеросклеротические бляшки коронарных артерий, полученные в ходе аортокоронарного шунтирования, у пациентов с СД. Авторами выявлено, что уровни лептина, С-реактивного белка и рецептора интерлейкина-6 в тканях были выше у пациентов с СД, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, что позволило сделать вывод об их патогенной роли в развитии атеросклеротической бляшки [17].

Отсутствие достоверных различий в нашем исследовании между группами, возможно, обусловлено небольшим количеством наблюдений. В частности, при оценке экспрессии выбранных маркеров в атеросклеротических бляшках у больных СД отмечено значительно больше рецепторов лептина, чем у лиц без СД (2160,716 и 1205,88 соответственно), а также значительно меньше CD68+ (0,39 и 0,98 соответственно) и  $\alpha$ -SMA+ (6,5 и 13,5 соответственно). К тому же возможно, что на результаты исследования повлиял выбор пациентов с СД: только один из них получал инсулинотерапию, большинство больных были пожилого возраста ( $Me=75$  лет). Все это косвенно свидетельствует о большем влиянии в развитии атеросклеротической бляшки у данной когорты пациентов нарушения липидного обмена, а не углеводного. Для более достоверного определения роли лептина, рецептора лептина,  $\alpha$ -SMA+, CD68+ в морфологии атеросклеротической бляшки у больных СД необходимо включить в исследование более молодых пациентов (до 60 лет) и с длительным течением СД. Кроме того, на результаты работы могло повлиять взятие образцов из разных анатомических областей.

## Заключение

В нашей работе на основании оценки экспрессии CD68,  $\alpha$ -SMA, CD34, рецептора лептина и лептина не выявлено достоверных различий в структуре атеросклеротической бляшки у пациентов с СД и без СД. В то же время, несмотря на ограничения исследования (небольшое число больных, умеренная тяжесть СД, пожилой возраст пациентов в группе с нарушением углеводного обмена), мы обнаружили тенденцию в увеличении количества рецепторов лептина и уменьшении количества  $\alpha$ -SMA+, CD68+ у больных СД. Требуется дальнейшее изучение этой проблемы с учетом ограничений данной работы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания №АААА-А17-117012610109-3 «Выявление иммуногистохимических и патофизиологических механизмов поражения сосудистой стенки и кальцификации артерий, а также механизмов развития микрососудистой ишемии у больных сахарным диабетом».

**Funding.** The study is supported by state assignment №АААА-А17-117012610109-3 “Identification of immunohistochemical and pathophysiological mechanisms of the vascular wall damage and arteries calcification, as well as the mechanisms of microvascular ischemia development in patients with diabetes mellitus”.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Author contribution.** All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for the work, which implies the study and resolution of questions about the accuracy or conscientiousness of any part of the work.

#### Список сокращений

СД – сахарный диабет  
 $\alpha$ -SMA –  $\alpha$ -гладкомышечный актин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Animaw W, Seyoum Y. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187670. DOI:10.1371/journal.pone.0187670
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. DOI:10.1016/j.diabres.2019.107843
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68967-8
- Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med*. 2007;120(9 Suppl. 2):S12-S17. DOI:10.1016/j.amjmed.2007.07.003
- Pasterkamp G. Methods of accelerated atherosclerosis in diabetic patients. *Heart*. 2013;99(10):743-9. DOI:10.1136/heartjnl-2011-301172
- Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000087481.55887.C9
- Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1176-88. DOI:10.1038/aps.2018.40
- Rochiccioli S, Pelosi G, Rosini S, et al. Secreted proteins from carotid endarterectomy: an untargeted approach to disclose molecular clues of plaque progression. *J Transl Med*. 2013;11:260. DOI:10.1186/1479-5876-11-260
- Blasco A, Bellas C, Goicolea L, et al. Immunohistological Analysis of Intracoronary Thrombus Aspirate in STEMI Patients: Clinical Implications of Pathological Findings. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(3):170-7. DOI:10.1016/j.rec.2016.09.006
- Kambayashi Y, Yuki I, Ishibashi T, et al. Immunohistochemical analysis of debris captured by filter-type distal embolic protection devices for carotid artery stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):816-22. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.025
- Sugiyama T, Yamamoto E, Bryniarski K, et al. Coronary Plaque Characteristics in Patients With Diabetes Mellitus Who Presented With Acute Coronary Syndromes. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e009245. DOI:10.1161/JAHA.118.009245
- Di Vito L, Agozzino M, Marco V, et al. Identification and quantification of macrophage presence in coronary atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(7):807-13. DOI:10.1093/ehjci/jeu307
- Krawczynska A, Olczak E, Rembiszewska A, et al. Time-dependent supplementation of vitamin E influences leptin expression in the aortic layers of rats fed atherogenic diet. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(1):33-9.
- Schroeter MR, Schneiderman J, Schumann B, et al. Expression of the leptin receptor in different types of vascular lesions. *Histochem Cell Biol*. 2007;128(4):323-33. DOI:10.1007/s00418-007-0319-1
- Scholtes VP, Peeters W, van Lammeren GW, et al. Type 2 diabetes is not associated with an altered plaque phenotype among patients undergoing carotid revascularization. A histological analysis of 1455 carotid plaques. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):418-23. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.941
- van Haelst ST, Haitjema S, de Vries JP, et al. Patients with diabetes differ in atherosclerotic plaque characteristics and have worse clinical outcome after iliofemoral endarterectomy compared with patients without diabetes. *J Vasc Surg*. 2017;65(2):414-421.e5. DOI:10.1016/j.jvs.2016.06.110
- Karaduman M, Oktenli C, Musabak U, et al. Leptin, soluble interleukin-6 receptor, C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 levels in human coronary atherosclerotic plaque. *Clin Exp Immunol*. 2006;143(3):452-7. DOI:10.1111/j.1365-2249.2006.03025.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Ретроспективный анализ клинических исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой антигипертензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии

Т.Ю. Демидова<sup>1</sup>, К.Г. Лобанова<sup>✉1</sup>, С.Н. Переходов<sup>2</sup>, М.Б. Анциферов<sup>3</sup>, О.Ш. Ойноткинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** К основным факторам, увеличивающим риск сердечно-сосудистых катастроф и летальности среди пациентов с COVID-19, относят гипергликемию, артериальную гипертензию и дислипидемию. Следовательно, все пациенты с COVID-19 и метаболическим синдромом должны получать антигипертензивную (АГТ), гиполипидемическую (ГЛТ) и сахароснижающую терапию (ССТ). В настоящее время имеется ограниченное количество исследований эффективности и безопасности данной терапии у пациентов с COVID-19, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

**Цель.** Оценка клинических исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ, ГЛТ и ССТ.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинических исходов «выписан/умер» 1753 пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ, ГЛТ и ССТ.

**Результаты.** Достоверное снижение риска летальности среди пациентов с COVID-19 отмечалось на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II – ИАПФ/БРА (отношение шансов – ОШ 0,39, 95% доверительный интервал – ДИ 0,21–0,72;  $p < 0,05$ ) и  $\beta$ -адреноблокаторами –  $\beta$ -АБ (ОШ 0,53, 95% ДИ 0,28–1;  $p < 0,05$ ). При этом на фоне терапии ИАПФ/БРА и  $\beta$ -АБ шанс смерти снижался более значительно среди пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без СД 2. Терапия диуретиками ассоциировалась с увеличением шансов смерти в 3 раза: ОШ 3,33, 95% ДИ 1,88–4,79;  $p < 0,05$ . Терапия статинами не влияла на клинические исходы пациентов с COVID-19. На фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами риск смерти снижался в 5 раз (ОШ 0,19, 95% ДИ 0,07–0,54;  $p < 0,05$ ). На фоне инсулинотерапии отмечалось увеличение риска смерти в 2,8 раза (ОШ 2,81, 95% ДИ 1,5–5,29;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Достоверное снижение летальности среди пациентов с COVID-19 отмечалось на фоне терапии ИАПФ/БРА,  $\beta$ -АБ, пероральными сахароснижающими препаратами. Увеличение риска смерти ассоциировано с инсулинотерапией и терапией диуретиками.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, сахароснижающие препараты, COVID-19, фавипиравир

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Переходов С.Н., Анциферов М.Б., Ойноткинова О.Ш. Ретроспективный анализ клинических исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой антигипертензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1193–1202. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201072

ORIGINAL ARTICLE

## Retrospective analysis of clinical outcomes of patients with COVID-19 depending on receiving antihypertensive, lipid-lowering and antihypertensive therapy

Tatiana Yu. Demidova<sup>1</sup>, Kristina G. Lobanova<sup>✉1</sup>, Sergey N. Perekhodov<sup>2</sup>, Michail B. Antsiferov<sup>3</sup>, Olga Sh. Oynotkinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Demikhov Clinical City Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** The main factors that increase the risk of cardiovascular accidents and mortality among patients with COVID-19 include hyperglycemia, arterial hypertension and dyslipidemia. Therefore, all patients with COVID-19 and metabolic syndrome should receive

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лобанова Кристина Геннадьевна** – ассистент каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(915)490-76-32; e-mail: miss.sapog@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3656-0312

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6385-540X

**Переходов Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова». ORCID: 0000-0002-6276-2305

**Анциферов Михаил Борисович** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер». ORCID: 0000-0002-9944-2997

**Ойноткинова Ольга Шонкоровна** – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии внутренних болезней и лучевой медицины лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9856-8643

✉ **Kristina G. Lobanova.** E-mail: miss.sapog@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3656-0312

**Tatiana Yu. Demidova.** ORCID: 0000-0001-6385-540X

**Sergey N. Perekhodov.** ORCID: 0000-0002-6276-2305

**Michail B. Antsiferov.** ORCID: 0000-0002-9944-2997

**Olga S. Oynotkinova.** ORCID: 0000-0002-9856-8643



antihypertensive (AHT), hypolipidemic (GLT) and hypoglycemic therapy (GGT). Currently, there is a limited number of studies regarding the effectiveness and safety of this therapy in patients with COVID-19.

**Aim.** Evaluate the clinical outcomes of patients with COVID-19, depending on the recipient of AHT, GLT and GGT.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the clinical outcomes "discharged/died" of 1753 patients with COVID-19 was carried out depending on the received AHT, GLT and GGT.

**Results.** A significant reduction in the risk of mortality among patients with COVID-19 was observed during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers – ACE inhibitors/ARBs (OR 0.39, 95% CI 0.21–0.72;  $p < 0.05$ ) and  $\beta$ -adrenergic blockers –  $\beta$ -AB (OR 0.53, 95% CI 0.28–1;  $p < 0.05$ ). At the same time, against the background of therapy with ACE inhibitors/ARBs and  $\beta$ -ABs, the chance of mortality decreased more significantly among patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) compared with patients without T2DM. Diuretic therapy was associated with a 3-fold increase in the chances of death: OR 3.33, 95% CI 1.88–4.79;  $p < 0.05$ . Statin therapy did not affect clinical outcomes in COVID-19 patients. On the background of therapy with oral hypoglycemic drugs, the risk of mortality decreased 5-fold (OR 0.19, 95% CI 0.07–0.54;  $p < 0.05$ ). Against the background of insulin therapy, there was an increase in mortality risk by 2.8 times (OR 2.81, 95% CI 1.5–5.29;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** A significant reduction in mortality among patients with COVID-19 was observed during therapy with ACEI/ARB,  $\beta$ -AB, and oral hypoglycemic therapy. Increased risk of death was associated with insulin therapy and diuretic therapy.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, hypertension, antihypertensive drugs, hypoglycemic drugs, COVID-19, favipiravirum

**For citation:** Demidova TYu, Lobanova KG, Perekhodov SN, Antsiferov MB, Oynotkinova OSh. Retrospective analysis of clinical outcomes of patients with COVID-19 depending on receiving antihypertensive, lipid-lowering and antihypertensive therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021; 93 (10): 1193–1202. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201072

## Введение

Новая коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) – острое респираторное заболевание, возникающее из-за инфицирования вирусным агентом SARS-CoV-2, которое может осложняться развитием вирусной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и острой дыхательной недостаточности [1]. Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями среди пациентов с COVID-19 являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа. По данным зарубежной литературы, распространенность АГ у пациентов с коронавирусной инфекцией достигает 15–31%, а СД 2 – 7–14,4%, в то время как распространенность СД 2, по данным отечественных исследований, колеблется в диапазоне от 12,8 до 32,5% в зависимости от возраста пациентов [2–7].

АГ и СД 2 существенно ухудшают клинические исходы пациентов с COVID-19. Так, по данным исследования T. Chen и соавт., среди умерших пациентов с COVID-19 наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являлись АГ, СД 2 и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [8]. Одним из возможных объяснений развития неблагоприятных клинических исходов среди пациентов с COVID-19 и сопутствующими СД 2 или АГ является повышенная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2 на фоне данных заболеваний [9]. АПФ-2 экспрессируется на поверхности практически всех клеток организма [1]. SARS-CoV-2 использует АПФ-2 для проникновения в клетки-мишени: эпителиоциты дыхательных путей, желудка и кишечника [1]. АПФ-2 – это фермент, принимающий участие в физиологическом контроле активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В норме образующийся в почках ренин способствует образованию ангиотензина (АТ) I, который под действием АПФ превращается в АТ II. АТ II участвует в сужении сосудистой стенки, активации процессов фиброза и воспаления, синтезе альдостерона. С целью предупреждения развития нежелательных эффектов АТ II, данный агент быстро метаболизируется под действием АПФ-2 до своего антагониста – АТ I–VII, к основным эффектам которого относят ингибирование синтеза альдостерона, гиперкалиемию и расширение сосудов. Следовательно, баланс между уровнями АПФ и АПФ-2 определяет физиологическую работу РААС. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к подавлению активности АПФ-2, что проявляется резким повышением концентрации АТ II, гиперактивацией РААС, дестабилизацией легочного эпителия, активацией процессов гипервоспаления. Совокупность действий перечислен-

ных факторов на фоне инфицирования SARS-CoV-2 ведет к развитию осложнений COVID-19: ОРДС и полиорганной недостаточности [10, 11]. В связи с тем, что терапия ингибиторами АПФ (ИАПФ) и блокаторами рецепторов АТ II (БРА) направлена на снижение активности РААС, использование данных препаратов у пациентов с COVID-19, скорее всего, ассоциировано с улучшением клинических исходов. Однако имеются доказательства того, что ИАПФ и БРА увеличивают концентрацию АПФ-2 и, возможно, риск трансмиссии вирусного агента в клетки-мишени, что приводит к более тяжелому течению заболевания [12]. Помимо ИАПФ и БРА увеличивают экспрессию АПФ-2 тиазолидиндионы, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, статины и нестероидные противовоспалительные препараты, следовательно, использование данных препаратов также может быть ассоциировано с тяжестью COVID-19 [13, 14]. С другой стороны, терапия  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ) среди пациентов с COVID-19 может являться причиной клинического улучшения течения заболевания, так как препараты способны снижать активность симпатической нервной системы (СНС), ингибировать РААС и предупреждать повышение уровней АТ II и АПФ-2 [15].

Еще одним рецепторным звеном, посредством взаимодействия с которым возможна трансмиссия SARS-CoV-2 в клетки-мишени, является дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4). ДПП-4 экспрессируется в большинстве тканей организма, включая альвеолярные макрофаги, альвеоциты I и 2-го типа, эпителиальные клетки бронхов, Т и В-лимфоциты, естественные киллеры [16]. ДПП-4 участвует в созревании, дифференцировке и активации Т-лимфоцитов, увеличивает синтез интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  моноцитами, что определяет провоспалительные эффекты данного фермента [17]. Концентрация ДПП-4 увеличивается с возрастом, у пациентов с ожирением и СД 2, хроническими заболеваниями легких [18]. Следовательно, пациенты старших возрастных групп с наличием СД 2, ожирения, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) имеют более высокий шанс инфицирования SARS-CoV-2. С другой стороны, терапия ингибиторами ДПП-4 (идДПП-4) может приводить к снижению трансмиссии вирусного агента в клетки-мишени и улучшению клинических исходов у пациентов с COVID-19 и СД 2.

Также развитие неблагоприятных клинических исходов среди пациентов с СД 2 обусловлено наличием триады факторов, которые определяют повышенный риск сердечно-сосудистых катастроф и смерти. К этим факторам относят гипергликемию, АГ и дислипидемию [2–7]. Следовательно,

**Таблица 1. Характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от демографических и клинических особенностей**  
**Table 1. Characteristics of patients with COVID-19 depending on demographic and clinical characteristics**

Признак	Число исходов, %		Летальность, %		p
	выздоровление <sup>1</sup>	смерть <sup>1</sup>	без СД 2 <sup>2</sup>	СД2 <sup>2</sup>	
Пациенты (n=1753)	91,0 (1596 из 1753)	9,0 (157 из 1753)	7,4 (107 из 1442)	16,1 (50 из 311)	p <sub>2</sub> =0,000001
Мужчины	90,8 (825 из 909)	9,2 (84 из 909)	7,8 (60 из 772)	17,5 (24 из 137)	p <sub>2</sub> =0,000283
Женщины	91,4 (771 из 844)	8,6 (73 из 844)	7,0 (47 из 670)	14,9 (26 из 174)	p <sub>2</sub> =0,000918
Возраст, лет	56 [55,2; 56,7]	70,7 [68,6; 72,7]	70,8 [68,1; 73,5]	70,9 [68,2; 73,7]	p <sub>1</sub> =0
Систолическое АД, мм рт. ст.	120 [120; 130]	130 [110; 132]	122,5 [110; 130]	130 [110; 140]	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [70; 80]	72 [68; 80]	70 [68; 80]	76,0 [71,6; 80,3]	
Холестерин, ммоль/л	3,9 [3,2; 4,5]	3,2 [2,6; 4,1]	3,1 [2,8; 4,0]	3,3 [2,4; 4,5]	
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,1; 7,0]	7,2 [5,6; 9,3]	6 [5,4; 7,7]	10,2 [7,2; 15,9]	p <sub>1</sub> =0,000015 p <sub>2</sub> =0,000116
Поражение легких по КТ	92,1% (1523 из 1654)	7,9 (131 из 1654)	6,4 (88 из 1365)	14,9 (43 из 289)	p <sub>1</sub> =0 p <sub>2</sub> =0,000001

*Примечание.* Представленные демографические и клинические данные (включая холестерин и глюкозу) соответствуют показателям в день поступления в стационар; p<sub>1</sub> – уровень значимости между группами выздоровевших и умерших пациентов, p<sub>2</sub> – уровень значимости между группами умерших пациентов с СД 2 и без. Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при p<0,05, при p≥0,05 уровень значимости не указывался.

несмотря на необходимость осуществления этиотропного лечения, направленного на снижение инвазии и репликации вирусных агентов, и осуществления патогенетически обусловленной терапии антикоагулянтами и глюкокортикоидами у пациентов с COVID-19, все пациенты с метаболическими нарушениями и коронавирусной инфекцией должны получать лечение, направленное на нормализацию показателей гликемии, липидов крови и цифр артериального давления (АД). Однако в настоящее время имеется ограниченное количество данных касательно эффективности и безопасности антигипертензивной (АГТ), гиполипидемической (ГЛТ) и сахароснижающей терапии (ССТ) у пациентов с COVID-19. Таким образом, одним из наиболее актуальных вопросов в настоящее время является оценка влияния АГТ, ГЛТ и ССТ на течение и клинические исходы новой коронавирусной инфекции.

**Цель исследования** – оценка клинических исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ, ГЛТ и ССТ.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 1985 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые были госпитализированы в репрофилированные отделения многопрофильного ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова» ввиду тяжелого соматического состояния в период первой волны пандемии (с 23.03.2020 по 01.06.2020), когда имелся ограниченный клинический и научный опыт ведения данных пациентов. В финальный анализ включены 1753 пациента, которые имели клинический исход «выписан/умер». Из исследования исключены 232 пациента, так как они переведены в другой стационар.

Из 1753 пациентов, включенных в ретроспективный анализ, 1442 не имели установленного диагноза СД, 6 пациентов имели СД 1, 311 – СД 2 (17,7%). Сравнительный анализ пациентов с СД 1 не проводился ввиду отсутствия достаточной выборки для проведения статистического анализа.

Все пациенты, госпитализированные в многопрофильное ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова» по поводу COVID-19, получали лечение в связи с основным (COVID-19) и сопутствующим заболеваниями (СД 2, АГ, дислипидемии и т.д.). На фоне лечения проводился клинико-лабораторный мониторинг вплоть до наступления исхода заболевания – выздоровление или смерть. Информация о сопутствующих заболеваниях и получаемой терапии взята из медицинских карт пациентов.

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в программе Statistica 10.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова (n>50) или критерия Шапиро–Уилка (n<50). Для описания признаков с нормальным распределением использовалось среднее значение с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). При описании признаков с ненормальным распределением использовалась медиана с указанием межквартильного диапазона [25 и 75-й процентиля]. Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Данные из совокупностей с ненормальным распределением сравнивались по критерию Манна–Уитни. Сравнение качественных данных проводилось при использовании таблиц сопряженности по критерию  $\chi^2$  Пирсона и точному критерию Фишера. Различия расценивались как статистически значимые при p<0,05. Частота выявления клинических исходов «выздоровление» или «смерть» в зависимости от наличия/отсутствия признака оценивалась на основании определения отношения шансов (ОШ). ОШ при сравнении двух групп рассчитывалось как частное от деления шансов развития исхода в основной группе к шансам развития исхода в контрольной группе. Для оценки значимости ОШ рассчитывались границы 95% ДИ. Статистическая значимость оценивалась как достоверная при p<0,05. Общая летальность рассчитывалась как процентное отношение умерших пациентов к числу заболевших COVID-19.

**Таблица 2. Распространенность сопутствующих заболеваний и летальность в зависимости от наличия или отсутствия соматической патологии****Table 2. The prevalence of concomitant diseases and mortality depending on the presence or absence of somatic pathology**

Признак	Процент от общего числа пациентов	Число исходов, %		Летальность, %		P
		выздоровление <sup>1</sup>	смерть <sup>1</sup>	без СД 2 <sup>2</sup>	СД 2 <sup>2</sup>	
Без сопутствующего заболевания	34,8 (610 из 1753)	99,5 (607 из 610)	0,5 (3 из 610)	–	–	$p_1=0$
Любое сопутствующее заболевание	65,2 (1143 из 1753)	86,5 (1516 из 1753)	13,5 (237 из 1753)	–	–	$p_1=0$
СД 2	17,7 (311 из 1753)	85,9 (261 из 311)	16,1 (50 из 311)	–	–	$p_1=0$
АГ	42,8 (750 из 1753)	84,3 (632 из 750)	15,7 (118 из 750)	14,3 (72 из 503)	18,6 (46 из 247)	$p_1=0$
Ожирение	10,4 (183 из 1753)	82,0 (150 из 183)	18,0 (33 из 183)	15,0 (17 из 113)	22,9 (16 из 70)	$p_1=0, 000003$
ХОБЛ	2,2 (39 из 1753)	53,8 (21 из 39)	46,2 (18 из 39)	33,3 (9 из 27)	75,0 (9 из 12)	$p_1=0$ $p_2=0,01599$
БА	2,2 (38 из 1753)	78,9 (30 из 38)	21,1 (8 из 38)	7,1 (2 из 28)	60,0 (6 из 10)	$p_1=0,00828$ $p_2=0,00043$
ИБС	19,3 (338 из 1753)	73,7 (249 из 338)	26,3 (89 из 338)	23,6 (51 из 216)	31,1 (38 из 122)	$p_1=0$
Хроническая болезнь почек	12,8 (224 из 1753)	76,8 (172 из 224)	23,2 (52 из 224)	22,6 (36 из 159)	24,6 (16 из 65)	$p_1=0$
ЗО	1,8 (32 из 1753)	75,0 (24 из 32)	25,0 (8 из 32)	12,5 (3 из 24)	62,5 (5 из 8)	$p_1=0,00016$ $p_2=0,00672$

Примечание:  $p_1$  – уровень значимости между группами выздоровевших и умерших пациентов;  $p_2$  – уровень значимости между группами умерших пациентов без СД 2 и с СД 2. Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при  $p<0,05$ ; при  $p\geq 0,05$  уровень значимости не указывался.

## Результаты

Общее число пациентов – 1753, из которых 311 (17,7%) с СД 2. Всего выписаны 1335 пациентов без СД 2 и 261 пациент с СД 2. Умерли 107 пациентов без СД 2 (7,4%) и 50 – с СД 2 (16,1%).

В исследование включены лица от 18 до 97 лет. Средний возраст выписанных составил 56 (55,2;56,7) лет, умерших – 70,7 (68,1; 72,7) года.

Из 1753 обследуемых пациентов 51,9% составляли мужчины ( $n=909$ ) и 48,1% женщины ( $n=844$ ), из которых умерли 9,2% мужчин и 8,6% женщин. Среди пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без СД 2 отмечался более высокий процент летальности как среди мужчин, так и среди женщин: 17,5% против 7,8% – мужчины ( $p<0,001$ ), 14,9% против 7,0% – женщины ( $p<0,001$ ). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

## Анализ распространенности сопутствующих заболеваний и летальности пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующей патологии

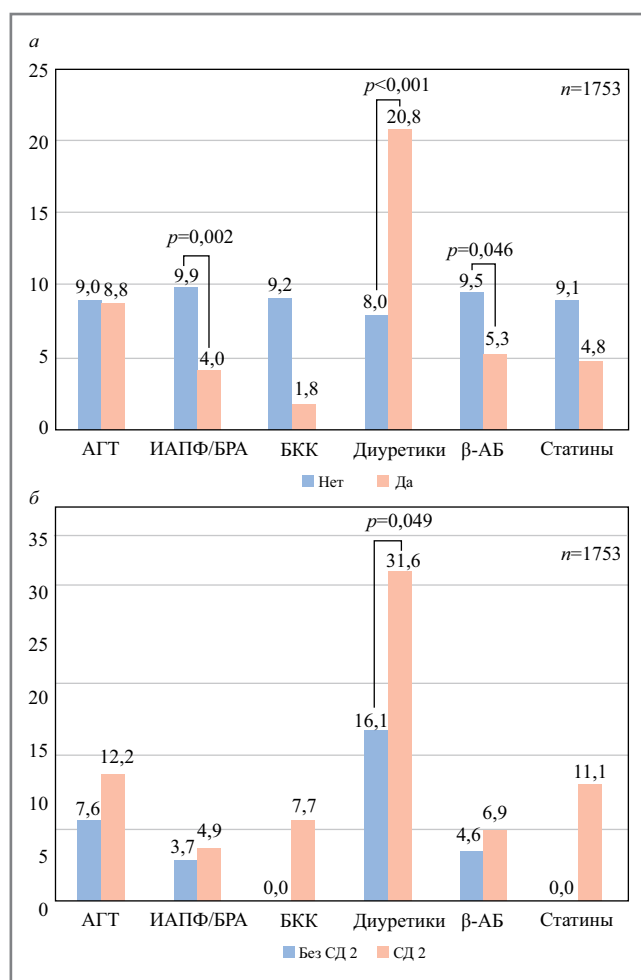
Из 1753 пациентов, включенных в исследование, сопутствующие заболевания выявлены у 1143 (65,2%). Наиболее часто встречаемыми сопутствующими заболеваниями являлись АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и СД 2, распространенность которых достигала 42,8, 19,3 и 17,7% соответственно. Наличие любого сопутствующего заболевания существенно отягощало исход пациентов с COVID-19: летальность на фоне отсутствия сопутствую-

щих заболеваний – 0,5%, летальность при наличии любого сопутствующего заболевания – 13,5%. При этом летальность на фоне АГ достигала 15,7%, ИБС – 26,3%, СД 2 – 16,1%. Статистически значимо СД 2 увеличивал летальность пациентов с ХОБЛ (75,0% против 33,3%;  $p=0,015$ ), БА (60,0% против 7,1%;  $p<0,001$ ) и злокачественными образованиями – ЗО (62,5% против 12,5%;  $p<0,01$ ). Распространенность сопутствующих заболеваний и летальность в зависимости от наличия или отсутствия соматической патологии представлена в табл. 2.

## АГТ и ГАТ: распространенность терапии и летальность пациентов с COVID-19

АГТ получали 24,6% пациентов с COVID-19. При этом 15,5% лиц получали ИАПФ или БРА, 11,9% –  $\beta$ -АБ, 7,1% – диуретики (из которых 0,9% – тиазидные и тиазидоподобные), 3,1% – блокаторы кальциевых каналов (БКК). Остальные 75,4% пациентов не получали АГТ, так как не имели АГ. ГЛТ (статины) получали 2,4% больных.

Летальность на фоне АГТ среди пациентов с COVID-19 и АГ сопоставима с летальностью пациентов, не имеющих АГ, – 8,8 и 9,0% соответственно. При этом снижение летальности отмечалось на фоне терапии ИАПФ/БРА (без терапии – 9,9%, на фоне лечения – 4,0%;  $p=0,002$ ) и  $\beta$ -АБ (без терапии – 9,5%, на фоне лечения – 5,3%;  $p=0,046$ ). Несмотря на то, что на фоне терапии БКК отмечалось выраженное снижение летальности, статистической значимости не выявлено. Увеличение летальности отмечалось на фоне терапии диуретиками (в том числе тиазидными и



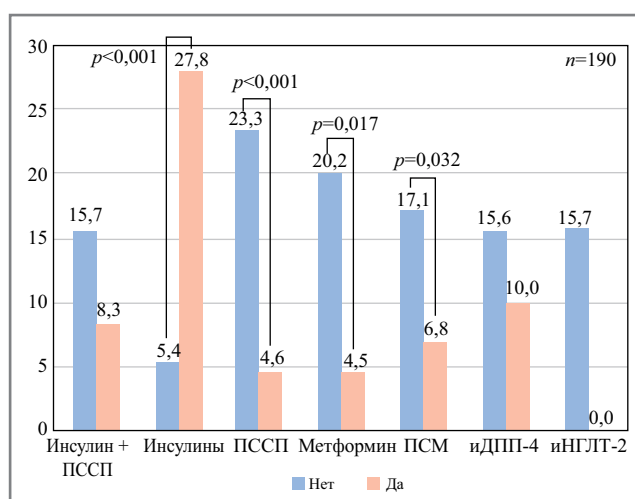
**Рис. 1. Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ и ГЛТ (%): а – общая летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от терапии; б – летальность пациентов с COVID-19 и СД 2 по сравнению с пациентами с COVID-19 без СД 2 в зависимости от терапии.**

**Fig. 1. Mortality of patients with COVID-19, depending on receiving antihypertensive and lipid-lowering therapy: a – overall mortality of patients with COVID-19, depending on therapy. b – mortality of patients with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus (T2DM) compared to patients with COVID-19 without T2DM, depending on therapy.**

тиазидоподобными): без терапии – 8,0%, на фоне лечения – 20,8%;  $p < 0,001$ .

Среди пациентов с COVID-19 и сопутствующим СД 2 АГТ ассоциировалась с более высоким процентом летальности по сравнению с пациентами, не имеющими СД 2: летальность пациентов с СД 2 – 12,2%, без СД 2 – 7,6%, однако достоверность не подтверждена. При анализе летальности в зависимости от разных групп антигипертензивных препаратов выявлено, что на фоне терапии ИАПФ/БРА и β-АБ летальность была несколько выше в группе пациентов с СД 2, но статистической значимости не выявлено. Достоверное увеличение летальности среди пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без СД 2 отмечалось на фоне терапии диуретиками: 31,6% против 16,1%;  $p = 0,049$ .

Терапия статинами ассоциирована со снижением летальности среди пациентов с COVID-19 (без терапии – 9,1%, на фоне лечения – 4,8%), однако достоверность не



**Рис. 2. Летальность пациентов с COVID-19 и СД 2 в зависимости от ССТ (%).**

**Примечание.** иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа.

**Fig. 2. Mortality of patients with COVID-19 and T2DM depending on antihyperglycemic therapy (%).**

подтверждена. При этом все умершие пациенты, которые получали статины, имели СД 2: летальность пациентов без СД 2 – 0%, с СД 2 – 11,1%.

Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ и ГЛТ представлена на рис. 1.

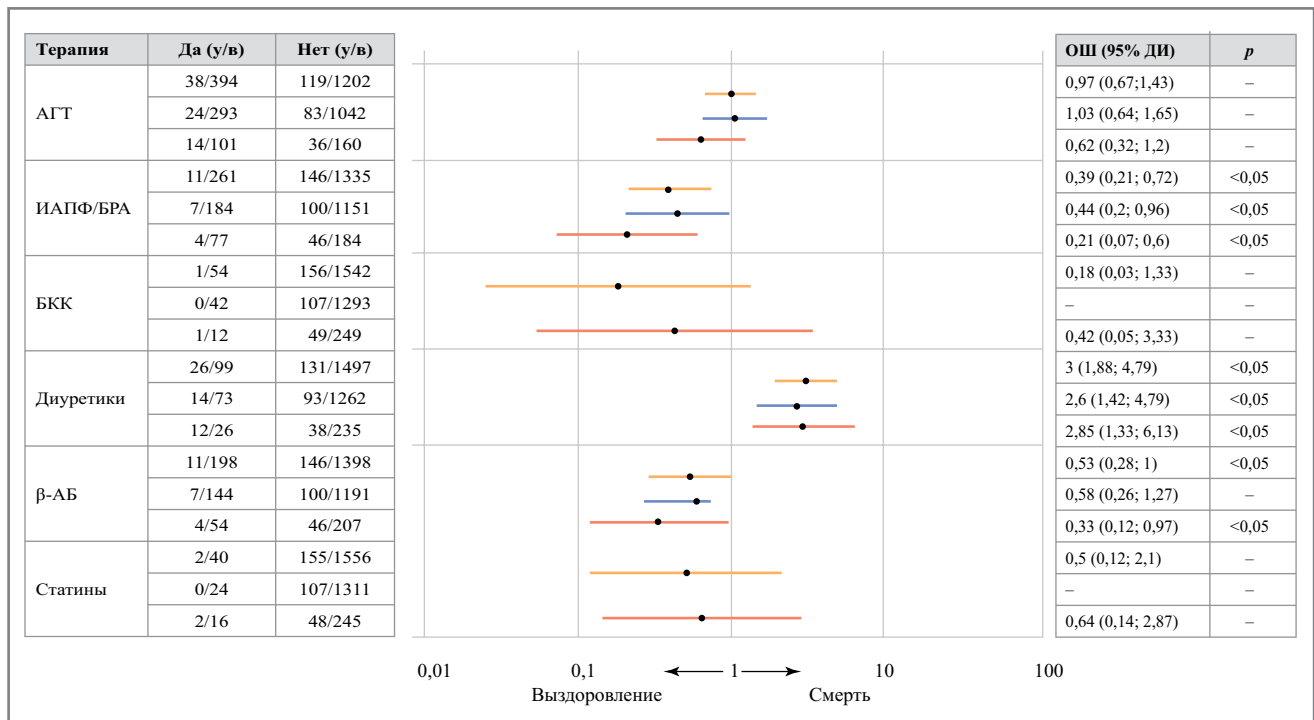
### ССТ: распространенность терапии и исходы пациентов с COVID-19

Из 311 пациентов с СД 2 только 190 (61,1%) получали ССТ. Больные, которые не получали ССТ, в статистическом анализе не учитывались.

Согласно рекомендациям Минздрава России всех пациентов с СД 2, госпитализированных по поводу COVID-19, рекомендовано переводить на инсулинотерапию (ИТ) [19]. Это связано с тем, что на момент 1-й волны госпитализаций по причине COVID-19 отсутствовали клинический опыт ведения пациентов с СД 2, а также понимание безопасности использования пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) у данных пациентов. Однако в анализируемой группе ИТ получали только 41,6% лиц; 12,6% получали ИТ в сочетании с ПССП; 45,8% – только ПССП. Назначение/продолжение терапии ПССП обосновывалось необходимостью стабилизации показателей умеренной гипергликемии традиционным путем в соответствии с российским алгоритмом ведения пациентов с СД 2. Таким образом, несмотря на COVID-19, в лечении больных СД 2 продолжено осуществление персонализированного подхода, и ИТ чаще назначалась более тяжелым категориям госпитализированных пациентов. При этом метформин получали 34,7% лиц, препараты сульфонилмочевины (ПСМ) – 23,2%, идПП-4 – 15,8%. Преферентные инновационные группы ССП практически не назначались пациентам ввиду недостаточного накопленного опыта их применения в условиях пандемии. Так, ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа назначались в 6,3% случаев, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 не назначались.

Анализируя данные пациентов, получающих ССТ, выявлено, что ИТ у больных COVID-19 и СД 2 ассоциирована с существенным увеличением летальности (без терапии – 5,4%, на фоне лечения – 27,8%;  $p < 0,001$ ). Снижение летальности





**Рис. 3. Вероятность развития исходов выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии.**

Примечание. Желтая линия – ОШ общей группы ( $n=1753$ ), синяя линия – ОШ пациентов без СД 2 ( $n=1442$ ), красная линия – ОШ пациентов с СД 2 ( $n=311$ ), да (у/в) – количество умерших и выписанных пациентов, которые получали соответствующую терапию, нет (у/в) – количество умерших и выписанных пациентов, которые не получали соответствующую терапию; наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при  $p<0,05$ ; при  $p\geq 0,05$  указывался прочерк (–).

**Fig. 3. The likelihood of developing outcomes of recovery/death, depending on the therapy received.**

отмечалось в группе пациентов, получающих ПССП (без приема ПССП – 23,3%, на фоне терапии ПССП – 4,6%;  $p<0,001$ ). При этом наименьшая летальность выявлена на фоне терапии метформином (4,5%,  $p=0,017$ ) и ПСМ (6,8%,  $p=0,032$ ). Также снижение летальности с 15,6 до 10,0% отмечалось в группе пациентов, получающих терапию иДПП-4, однако достоверность не подтверждена ввиду недостаточной выборки пациентов. Летальность пациентов с COVID-19 и СД 2 в зависимости от ССТ представлена на рис. 2.

Высокий процент летальности среди пациентов с СД 2, получающих ИТ, по-видимому, объясняется тяжелым соматическим статусом данных пациентов: 82,3% лиц имели хотя бы один из отягощающих признаков – поражение легких по данным компьютерной томографии (КТ) >75%, ХОБЛ, БА, ЗО, острую почечную недостаточность, сепсис, тромботические осложнения или ОРДС. Так, в случае если ИТ проводилась пациентам с наличием любого из перечисленных состояний, то летальность пациентов достигала 33,8%. Среди группы пациентов, получающих ИТ, но не имеющих отягощающих факторов, летальность составляла 0%. Таким образом, высокий процент неблагоприятных клинических исходов пациентов, находящихся на ИТ, обусловлен тяжелой соматической патологией и тяжестью COVID-19.

### Вероятность развития выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии

Вероятность развития выздоровления/смерти от COVID-19 в зависимости от получаемого лечения оценивалась на основании расчета ОШ в 3 группах: в общей ( $n=1753$ ), среди пациентов без СД 2 ( $n=1442$ ), среди пациентов с СД 2 ( $n=311$ ).

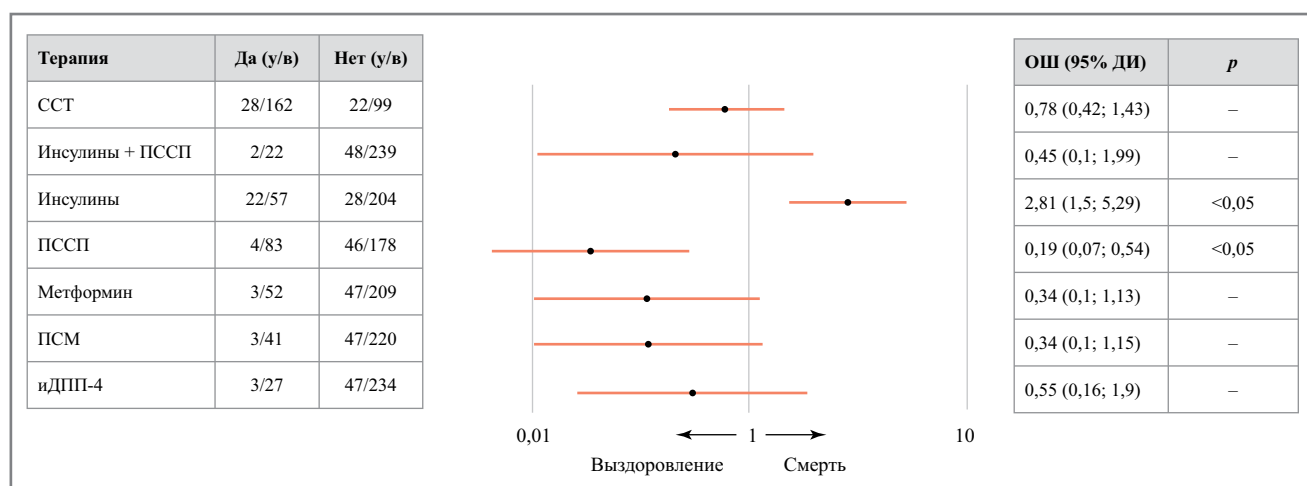
Выявлено, что достоверное снижение риска смерти у пациентов с COVID-19 отмечалось на фоне терапии ИАПФ/БРА (ОШ 0,39, 95% ДИ 0,21–0,72;  $p<0,05$ ) и β-АБ (ОШ 0,53, 95% ДИ 0,28–1;  $p<0,05$ ). При этом на фоне терапии ИАПФ/БРА и β-АБ шанс смерти снижался более значительно среди пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без СД 2: снижение смерти на фоне ИАПФ/БРА в группе без СД 2 – в 2,27 раза (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,2–0,96;  $p<0,05$ ), в группе с СД 2 – в 4,76 раза (ОШ 0,21, 95% ДИ 0,07–0,6;  $p<0,05$ ); снижение смерти на фоне β-АБ в группе без СД 2 – в 1,72 раза (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,26–1,37), в группе с СД 2 – в 3 раза (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,12–0,97;  $p<0,05$ ). Терапия диуретиками ассоциировалась с увеличением шансов смерти во всех группах примерно в 3 раза: для общей группы ОШ 3,33, 95% ДИ 1,88–4,79;  $p<0,05$ . Назначение статинов ассоциировано со снижением летальности в 2 раза для общей группы (ОШ 0,5, 95% ДИ 0,12–2,1), в 1,5 раза для группы с СД 2 (ОШ 0,64, 95% ДИ 0,14–2,87), однако достоверность не подтверждена.

Среди пациентов с СД 2 на фоне ПССП риск смерти снижался в 5 раз (ОШ 0,19, 95% ДИ 0,07–0,54;  $p<0,05$ ). На фоне ИТ отмечалось увеличение риска смерти в 2,8 раза (ОШ 2,81, 95% ДИ 1,5–5,29;  $p<0,05$ ). Вероятность развития исходов выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии представлена на рис. 3, 4.

### Обсуждение

АГ, СД 2 и ССЗ являются наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями среди пациентов с COVID-19 [2–6]. АГ и СД 2 ухудшают клинические исходы пациентов с новой коронавирусной инфекцией за счет гиперактивации РААС, поддержания процессов хрониче-





**Рис. 4. Вероятность развития исходов «выздоровление/смерть» в зависимости от получаемой ССТ.**

*Примечание.* Да (у/в) – количество умерших и выписанных пациентов, которые получали соответствующую терапию, нет (у/в) – количество умерших и выписанных пациентов, которые не получали соответствующую терапию. Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ ; при  $p \geq 0,05$  указывался прочерк (–).

**Fig. 4. The likelihood of developing outcomes "recovery/death" depending on the received antihyperglycemic therapy.**

ского воспаления, развития эндотелиальной дисфункции и увеличения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8, 9, 15]. Таким образом, крайне важно обеспечить пациентам с COVID-19 безопасную и эффективную АГТ, ГЛТ и ССТ, направленную на инактивацию РААС, коррекцию дислипидемии и поддержание нормогликемии.

К основным антигипертензивным препаратам относят ИАПФ/БРА, БКК, диуретики (в том числе тиазидные),  $\beta$ -АБ [20]. По данным Н. Dambha-Miller и соавт., большинство антигипертензивных препаратов (ИАПФ, БРА, диуретики) приводят к повышению количества рецепторов АПФ-2 [21]. Это значит, что использование данных препаратов у пациентов с COVID-19 может потенциально влиять на тяжесть и исходы основного заболевания.

По данным большинства опубликованных исследований, терапия ИАПФ/БРА связана со снижением риска развития неблагоприятных событий и летальности у пациентов с COVID-19, в том числе с сопутствующим СД 2 [21–23]. В связи с чем Европейское кардиологическое общество, Американский колледж кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация рекомендуют не отказываться от терапии ИАПФ/БРА в случае развития COVID-19 [24, 25]. В нашем исследовании назначение ИАПФ/БРА было ассоциировано с достоверным снижением риска смерти, особенно среди пациентов с СД 2, что подтверждает безопасность использования данных препаратов среди пациентов с COVID-19.

Однозначных данных в отношении безопасности использования БКК нет. Так, по результатам исследования Н. Yап и соавт., терапия БКК ассоциирована с повышенным риском развития клинической симптоматики COVID-19 (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,2–2,3), тогда как терапия БРА и диуретиками не связана с развитием клинических симптомов заболевания (ОШ 0,22, 95% ДИ 0,15–0,30 и ОШ 0,30, 95% ДИ 0,19–0,58 соответственно) [26]. Однако в исследовании Х. Liu и соавт. достоверно значимых отличий в отношении продолжительности госпитализации и степени поражения легочной ткани по данным КТ среди пациентов с COVID-19, принимающих ИАПФ или БКК, не выявлено [27]. Более того, по данным А. Neugaz и соавт., терапия БКК приводила к снижению внутрибольничной летально-

сти от COVID-19 [28]. В нашем исследовании БКК снижали риск развития неблагоприятных клинических исходов, однако достоверность не подтверждена.

Вероятно, использование  $\beta$ -АБ у пациентов с COVID-19 может привести к улучшению течения новой коронавирусной инфекции, в связи с тем что препараты данной группы блокируют активность СНС и снижают активность РААС, а также уменьшают экспрессию гена АПФ-2 и количество рецепторов АПФ-2 на поверхности клеток. Эти механизмы опосредуют снижение риска проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени [15]. Так, в исследовании М.В. Шестаковой и соавт. отмечалось снижение летальности среди пациентов с СД2 и СС3, которые получали терапию  $\beta$ -АБ: без  $\beta$ -АБ – 17,5%, на фоне терапии  $\beta$ -АБ – 5,2%;  $p = 0,018$  [23]. В нашем исследовании терапия  $\beta$ -АБ ассоциирована со снижением риска смерти, особенно среди пациентов с СД 2: ОШ 0,33, 95% ДИ 0,26–1,27 – без СД 2, ОШ 0,58, 95% ДИ 0,12–0,97;  $p < 0,05$  – СД 2. Однако необходимо проведение дальнейших исследований, подтверждающих эффективности и безопасность использования данных препаратов у пациентов с COVID-19.

По нашим данным, терапия диуретиками (в том числе тиазидными и тиазидоподобными) приводила к увеличению риска смерти в 3 раза. При этом среди пациентов с СД 2 летальность на фоне терапии диуретиками достигала 31,6%. Среди пациентов без СД 2 летальность не превышала 16,1%. Возможно, увеличение летальности на фоне терапии диуретиками связано с гиперактивацией РААС и повышенной экспрессией АПФ-2 на поверхности клеток-мишеней. Данные процессы предрасполагают к более активной трансмиссии SARS-CoV-2 в клетки и, следовательно, приводят к более высокой вирусной нагрузке, коррелирующей с тяжестью заболевания [10, 11, 15]. В настоящее время крупных исследований, оценивающих безопасность использования диуретиков у пациентов с COVID-19, не проводилось. Необходимо осуществление дальнейших исследований, оценивающих безопасность использования диуретиков у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Терапия статинами показана всем пациентам с дислипидемией, особенно в случае наличия СС3 и/или СД 2.

Достижение целевых показателей липидного спектра приводит к снижению прогрессирования атеросклеротического процесса, снижению выраженности воспаления и оксидантного стресса в сосудистой стенке, что, в свою очередь, снижает риск кардиоваскулярных событий и смерти [29]. Однако препараты статинового ряда увеличивают экспрессию генов АПФ-2, что может приводить к более тяжелому течению COVID-19 и влиять на клинические исходы заболевания [30]. Более того, статины являются субстратом для системы цитохрома P450. Большинство противовирусных препаратов, используемых в лечении COVID-19 (лопинавир, дарунавир, ритонавир и др.), являются мощными ингибиторами цитохрома P3A. Следовательно, одновременное применение противовирусных препаратов и статинов способствует увеличению концентрации в крови последних, что приводит к повышению риска развития побочных эффектов: гепатотоксичности, миопатии и рабдомиолиза [31]. В настоящее время накоплено недостаточное количество данных, позволяющих оценить все преимущества и недостатки терапии препаратами статинового ряда у пациентов с COVID-19. При этом необходимо понимать, что коррекция дислипидемии приводит к нивелированию одного из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых катастроф. В нашем исследовании терапия статинами статистически значимо не влияла на летальность пациентов с COVID-19. Однако, по данным X.-J. Zhang и соавт., назначение статинов приводило к снижению 28-дневной летальности у пациентов с COVID-19. Так, летальность среди пациентов, леченных статинами, не превышала 5,2%, летальность пациентов, которые не получали терапию данными препаратами, достигала 9,4% [32]. Таким образом, скорее всего, терапия статинами оправдана у пациентов с COVID-19, дислипидемией и ССЗ и/или СД 2.

Всем пациентам с установленным диагнозом СД 2 показана ССТ. В нашем исследовании достоверное снижение риска смерти отмечалось на фоне ПССП (ОШ 0,19, 95% ДИ;  $p < 0,05$ ). Так, на фоне терапии метформином и ПСМ риск смерти снижался в 3 раза, однако достоверность не подтверждена ввиду недостаточности имеющихся данных. В исследовании М.В. Шестаковой и соавт., терапия метформином также была ассоциирована со снижением летальности: ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,5;  $p < 0,0001$  [23]. Учитывая отсутствие данных по увеличению экспрессии АПФ-2 на фоне терапии метформином и ПСМ, вероятно, данная терапия не связана с ухудшением прогноза и клинических исходов у пациентов с COVID-19 [33]. Однако ПСМ ассоциированы с развитием гипогликемических событий. Гипогликемии приводят к активации СНС и РААС, что является потенциальным патогенетическим звеном прогрессирования COVID-19. Следовательно терапия ПСМ должна сопровождаться строгим гликемическим контролем, направленным на профилактику развития низконормальных и низких показателей гликемии.

В отличие от ПСМ иДПП-4 не увеличивают риск развития гипогликемий. Более того, среди всех ПССП иДПП-4 имеют наибольший профиль безопасности. С точки зрения патофизиологии развития и прогрессирования COVID-19 данная группа препаратов представляет наибольший интерес, так как ДПП-4 является потенциальным рецептором, с которым связывается вирус SARS-CoV-2 для трансмиссии в клетки-мишени [33]. Следовательно, использование иДПП-4 у пациентов с COVID-19 и СД 2, возможно, приводит к уменьшению проникновения и снижению репликации вируса в клетках-мишенях, что способно приводить к потенциальному улучшению клинической симптоматики и

исходов у данных пациентов. В нашем исследовании риск смерти на фоне терапии иДПП-4 снижался в 1,8 раза, однако достоверность не подтверждена. В ранее опубликованном российском исследовании терапия иДПП-4 никак не влияла на клинические исходы пациентов с COVID-19 и СД 2 (ОШ 1,01, 95% ДИ 0,33–3,09) [23]. В настоящее время недостаточно данных, оценивающих влияние иДПП-4 на клинические исходы пациентов с COVID-19, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку клинической симптоматики и исходов пациентов с COVID-19 и СД 2, получающих терапию иДПП-4.

В нашем исследовании на фоне ИТ отмечалось увеличение летальности пациентов с COVID-19. Однако летальность на фоне ИТ зависела от тяжести основного заболевания. Так, на фоне ИТ, проводимой пациентам, которые имели множественные факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 (поражение легких по данным КТ более 75%, ХОБЛ, БА, ЗО, острая почечная недостаточность, сепсис, тромботические осложнения или ОРДС), летальность достигала 33,8%. В случае если ИТ выполнялась пациентам, не имеющим перечисленные отягощающие факторы, летальность составляла 0%. В исследовании М.В. Шестаковой и соавт., более высокий процент летальности на фоне ИТ объяснялся длительным стажем СД 2 и худшим гликемическим контролем [23]. Таким образом, высокий процент неблагоприятных клинических исходов у пациентов, получающих ИТ, обусловлен наличием множественных факторов риска, отягощающих течение COVID-19. Несмотря на имеющиеся данные, указывающие на повышение летальности пациентов с COVID-19, которые получали ИТ, последняя является предпочтительным и, возможно, единственно возможным средством контроля гликемии у пациентов с тяжелым соматическим состоянием и активным инфекционным процессом [32], в связи с чем ИТ оправдана у пациентов с COVID-19 тяжелого и осложненного течения.

Результаты представленного исследования согласуются с данными о том, что помимо жизнеугрожающего состояния, вызванного поражением легких при инфекции SARS-CoV-2, вирус провоцирует множественные органые поражения и системное эндотелиальное воспаление, приводящее к серьезным, частую, летальным последствиям. Сложная патофизиология вируса и механизмы его воздействия на организм требуют разработки комплексной терапии, направленной на минимизацию процесса системного поражения, а также на защиту вовлеченных органов и тканей с целью улучшения прогноза течения заболевания. Это диктует необходимость продолжения адекватной сопутствующей терапии и контроля хронических заболеваний, а также присоединения этиотропной, патогенетически обоснованной противовирусной терапии. Исходя из накопленных представлений о течении SARS-CoV-2 складывается понимание потребности в специфической противовирусной терапии, влияющей на репликацию вируса, способной уменьшить тяжесть заболевания, обладающей потенциалом профилактики осложнений, особенно на этапе до развития полного симптомокомплекса, жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса [33].

В соответствии с последними рекомендациями МЗ РФ приоритетным препаратом этиотропной терапии является фавипиравир (Арепливир) – препарат таргетного противовирусного действия, препятствующий репликации вирусной РНК и позволяющий снизить вирусную нагрузку и не допустить развития осложнений заболевания [33]. Мировое медицинское сообщество признает, что назначение противовирусной терапии, направленной на ингибиро-

вание конкретного механизма жизнедеятельности вируса SARS-CoV-2, в максимально ранние сроки, лучше на предсимптоматической стадии – наиболее эффективный способ предотвратить пиковую вирусную нагрузку и улучшить прогноз заболевания [34]. В российских и международных исследованиях показано, что фавипиравир обеспечивает ускоренную элиминацию вируса у 98% пациентов, что сопровождается улучшением состояния легких и общего клинического статуса пациентов [35]. В обсервационном исследовании в Японии с участием более 2000 пациентов показано, что терапия фавипиравиром уже на 14-й день обеспечила выздоровление 84,5% пациентов среднетяжелого и 60,3% тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, в том числе имеющих сопутствующие заболевания, ухудшающие прогноз: ССЗ, СД 2, хронические заболевания легких [36].

Таким образом, комплексное лечение пациентов с COVID-19, включающее как этиотропную, так и патогенетическую терапию, позволяет снизить вирусную нагрузку, остановить прогрессирование заболевания на ранних стадиях. Возможно, такой подход к ведению инфекционного заболевания на фоне сопутствующих заболеваний, требующих адекватной АГТ, ГЛТ и ССТ, позволит снизить риск развития серьезных осложнений в органах-мишенях, уменьшить частоту сердечно-сосудистых катастроф и смертность у данной когорты пациентов.

### Ограничения исследования

Результаты полученного ретроспективного анализа следует интерпретировать с осторожностью ввиду наличия некоторых ограничений. Во-первых, анализ проводился на выборке госпитализированных пациентов, следовательно, оценивалась преимущественно внутрибольничная летальность. Во-вторых, в исследовании не выполнялась поправка результатов клинических исходов «выздоров-

ление/смерть» в зависимости от наличия или отсутствия факторов, отягощающих течение основного заболевания (возраст, пол, тяжесть COVID-19, наличие сопутствующих заболеваний или осложнений). В-третьих, в исследовании не учитывалась динамика показателей АД, липидов крови и гликемии, а также динамика состояния пациентов в зависимости от используемой терапии.

Таким образом, полученные результаты являются предварительными. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку клинической симптоматики и исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ, ГЛТ и ССТ.

### Заключение

По данным проведенного ретроспективного анализа, терапия ИАПФ/БРА и  $\beta$ -АБ улучшала клинические исходы пациентов с COVID-19. Также улучшение клинических исходов отмечалось на фоне приема ПССП, однако достоверности в отношении снижения летальности на фоне терапии метформином, ПСМ и иДПП-4 не выявлено ввиду недостаточной выборки пациентов. Терапия диуретиками была ассоциирована с увеличением летальности. Также более высокий процент летальности отмечался на фоне ИТ, что, скорее всего, связано с более тяжелым соматическим состоянием пациентов. Необходимо проведение дальнейших исследований, оценивающих эффективность и безопасность использования антигипертензивных, гиполлипидемических и сахароснижающих препаратов у пациентов с COVID-19.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
 АГТ – антигипертензивная терапия  
 АД – артериальное давление  
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
 АТ – ангиотензин  
 БА – бронхиальная астма  
 БКК – блокаторы кальциевых каналов  
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II  
 ГЛТ – гиполипидемическая терапия  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4  
 ЗО – злокачественное образование  
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца

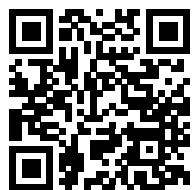
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4  
 ИТ – инсулинотерапия  
 КТ – компьютерная томография  
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
 ОШ – отношение шансов  
 ПСМ – препараты сульфонилмочевины  
 ПССП – пероральный сахароснижающий препарат  
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
 СД – сахарный диабет  
 СНС – симпатическая нервная система  
 ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание  
 ССТ – сахароснижающая терапия  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 $\beta$ -АБ –  $\beta$ -адреноблокаторы

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7. 03.06.2020 [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7. 03.06.2020 (in Russian)].
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
3. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950
4. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. DOI:10.1183/13993003.00547-2020
5. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-8. DOI:10.1007/s00392-020-01626-9
6. Rodriguez Morales AJ, Cardona Ospina JA, Gutiérrez Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;13:101623. DOI:10.1016/j.tmaid.2020.101623
7. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фар-*

- макология и терапия. 2020;29(2):21-9 [Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2020;29(2):21-9 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29
8. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;26(368):m1091. DOI:10.1136/bmj.m1091
  9. Azar WS, Njeim R, Fares AH, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Dis.* 2020;1-13. DOI:10.1007/s11154-020-09573-6
  10. François S, Gabrielle S, Jean-Claude D, et al. Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin-angiotensin system in COVID-19: should we block the renin-angiotensin system? *Hypertens Res.* 2020;43:854-6. DOI:10.1038/s41440-020-0476-3
  11. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-74. DOI:10.1007/s11427-020-1643-8
  12. Filardi T, Moranocorresponding S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? *J Endocrinol Invest.* 2020; p. 1-8. DOI:10.1007/s40618-020-01318-1
  13. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:e21. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
  14. Romani-Perez M, Outeirino-Iglesias V, Moya CM, et al. Activation of the GLP-1 receptor by Liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology.* 2015;156(10):3559-69. DOI:10.1210/en.2014-1685
  15. Vasanthakumar N. Beta-Adrenergic Blockers as a Potential Treatment for COVID-19 Patients. *BioEssays.* 2020. DOI:10.1002/bies.202000094
  16. Naveen V, Jacqueline AW. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):601-4. DOI:10.1080/22221751.2020.1739565
  17. Klemann C, Wagner L, Stephan M, et al. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol.* 2016;185(1):1-21. DOI:10.1111/cei.12781
  18. Leen JM, Widagdo W, Verhamme FM, et al. DPP4, the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor, is Upregulated in Lungs of Smokers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Infect Dis.* 2018;66(1):45-53. DOI:10.1093/cid/cix741
  19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020) [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (04/28/2020) (in Russian)].
  20. Колабава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество, М., 2020 [Kolabava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines. Russian Society of Cardiology, Moscow, 2020 (in Russian)].
  21. Dambha-Miller H, Albasri A, Hodgson S, et al. Currently prescribed drugs in the UK that could upregulate or downregulate ACE2 in COVID-19 disease: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10(9):e040644. DOI:10.1136/bmjopen-2020-040644
  22. Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis of 28,872 Patients. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(10):61. DOI:10.1007/s11883-020-00880-6
  23. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(1):35-46 [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):35-46 [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):35-46. (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12458
  24. De Simone G. 2020. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Accessed: 11.05.2021.
  25. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. 2020. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>. Accessed: 11.05.2021.
  26. Yan H, Valdes AM, Vijay A, et al. Role of Drugs Used for Chronic Disease Management on Susceptibility and Severity of COVID-19: A Large Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2020. DOI:10.1002/cpt.2047
  27. Liu X, Liu Y, Chen K, et al. Efficacy of ACEIs/ARBs versus CCBs on the progression of COVID-19 patients with hypertension in Wuhan: A hospital-based retrospective cohort study. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26315. DOI:10.1002/jmv.26315
  28. Neuraz A, Lerner I, Digan W, et al. Natural language processing for rapid response to emergent diseases: case study of calcium channel blockers and hypertension in the COVID-19 pandemic. *J Med Internet Res.* 2020;22(8):e20773. DOI:10.2196/20773
  29. Eroğlu I, Çelik Eroğlu B, Uyaroğlu OA, Sain Güven G. Blocking angiotensin earlier with RAS blockers, statins, and heparin in high-risk COVID-19 patients: Is the remedy here? *Anatol J Cardiol.* 2020;24(1):19-20. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2020.73232
  30. Dashti-Khavidaki S, Khalili H. Considerations for Statin Therapy in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020;40(5):484-6. DOI:10.1002/phar.2397
  31. Zhang X-J, Qin J-J, Cheng X, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(2):176-187.e4. DOI:10.1016/j.cmet.2020.06.015
  32. Singh AK, Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: a narrative review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108266. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108266
  33. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021) [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (05/07/2021) (in Russian)].
  34. Goyal A, Cardozo-Ojeda, Fabian E, Schiffer JT. Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response, medRxiv. 2020. DOI:10.1101/2020.04.10.20061325
  35. Грановская М.В., Заславская К.Я., Балькова Л.А., Пушкарь Д.Ю. COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 2. Арепливир (фавипиравир) в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией: предпосылки для назначения и первые результаты использования. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(3):10-7. [Granovskaya MV, Zaslavskaya KYa, Balykova LA, Pushkar DYu. A set of symptoms or a systemic pathology? Clinical lecture Part 2. Areplivir (favipiravir) in the treatment of patients with coronavirus infection: Background of use and first results. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020;9(3):10-7 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2020-9-3S-10-17
  36. Preliminary report of the favipiravir observational study in Japan (2020/5/15). Favipiravir observational study group. Available at: [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf). Accessed: 11.05.2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Прогностические факторы нормализации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при применении лираглутида в дозе 3,0 мг в сутки

И.А. Скляник<sup>✉</sup>, М.В. Шестакова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Актуальность.** Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются инновационными препаратами, эффективно снижающими уровень гликемии и избыточный вес у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Однако практически не определены критерии, позволяющие прогнозировать сахароснижающий эффект этой группы препаратов.

**Цель.** Оценить факторы, способствующие достижению нормализации гликемии у пациентов с СД 2 и ожирением при добавлении к сахароснижающей терапии (СТ) препарата из группы арГПП-1 лираглутида 3,0 мг/сут.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование. Объектами исследования выступили пациенты с СД 2 и ожирением ( $n=22$ ). К текущей СТ пациентов был добавлен лираглутид 3,0 мг/сут. Исходно исследованы показатели углеводного обмена, гормонов инкретиновой системы натощак и в течение теста со смешанной пищей, инсулинорезистентности с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста, композитного состава тела. Через 9 мес терапии повторены все исследования и проведен поиск возможных предикторов нормализации углеводного обмена.

**Результаты.** Индекс массы тела пациентов снизился с 42,4 [37,7; 45,0] до 35,9 [33,0; 40,9] кг/м<sup>2</sup>. Уровни глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина снизились с 9,02 [7,40; 11,37] ммоль/л и 7,85 [7,43; 8,65]% до 5,90 [5,12; 6,18] ммоль/л и 6,40 [5,90; 6,60]% соответственно. Нормогликемии достигли 14 (63,6%) пациентов. Инсулинорезистентность, согласно клэмп-тесту, не изменилась на протяжении 9 мес исследования. Базальные концентрации окситомодулина, глицентина и площади под кривой ГПП-1, окситомодулина, глицентина значимо снизились через 9 мес после назначения лираглутида. Прогностическим маркером достижения нормогликемии при терапии лираглутидом 3,0 мг/сут является уровень эндогенного ГПП-1 >5,5 пмоль/л до назначения терапии арГПП-1.

**Заключение.** Концентрация эндогенного ГПП-1 до назначения терапии лираглутидом в дозе 3,0 мг/сут может быть использована для прогнозирования сахароснижающего эффекта препарата и возможности достижения нормогликемии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, лираглутид 3 мг, инкретиновая система, нормализация гликемии, глюкагоноподобный пептид-1  
**Для цитирования:** Скляник И.А., Шестакова М.В. Прогностические факторы нормализации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при применении лираглутида в дозе 3,0 мг в сутки. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1203–1208. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201070

ORIGINAL ARTICLE

## Prognostic factors for the carbohydrate metabolism normalization in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity using liraglutide 3.0 mg per day

Igor A. Sklyanik<sup>✉</sup>, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) are innovative drugs that effectively reduce glycemic levels and overweight in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, the criteria for predicting the hypoglycemic effect of this group of drugs have not been practically defined.

**Aim.** To assess the factors contributing to the achievement of the glycemia normalization in patients with diabetes mellitus and obesity by adding to antihyperglycemic therapy (AT) a drug from the GLP-1 RA group – liraglutide 3.0 mg per day.

**Materials and methods.** A single-center, prospective, non-randomized study was provided. The objects of the study were patients with T2DM and obesity ( $n=22$ ). Liraglutide 3.0 mg per day was added to the current AT of patients. Initially, the parameters of carbohydrate metabolism, hormones of the incretin system on an empty stomach and during the mixed-meal test, insulin resistance using the euglycemic hyperinsulinemic clamp test, and body composition were studied. After 9 months of therapy, all studies were repeated and a search for possible predictors of the carbohydrate metabolism normalization was made.

**Results.** The body mass index of patients decreased from 42.4 [37.7; 45.0] to 35.9 [33.0; 40.9] kg/m<sup>2</sup>. Fasting blood glucose and glycated hemoglobin levels decreased from 9.02 [7.40; 11.37] mmol/L and 7.85 [7.43; 8.65]% up to 5.90 [5.12; 6.18] mmol/L and 6.40 [5.90; 6.60]%, respectively. 14 (63.6%) patients reached normoglycemia. Insulin resistance according to the clamp test did not change over the study. Basal concentrations of oxyntomodulin, glycentin and the area under the GLP-1, oxyntomodulin, glycentin curve significantly decreased 9 months after liraglutide administration. The prognostic marker of the achievement of normoglycemia during therapy with liraglutide 3.0 mg/day is the level of endogenous GLP-1 >5.5 pmol/L before the appointment of arGPP-1 therapy.

**Conclusion.** The concentration of endogenous GLP-1 before the appointment of liraglutide therapy at a dose of 3.0 mg per day can be used for prediction the drug hypoglycemic effect and achieving normoglycemia possibility.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, liraglutide 3 mg, incretin system, glycemia normalization, glucagon-like peptide-1

**For citation:** Sklyanik IA, Shestakova MV. Prognostic factors for the carbohydrate metabolism normalization in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity using liraglutide 3.0 mg per day. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (10): 1203–1208. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201070

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Скляник Игорь Александрович – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии». Тел.: +7(906)039-47-47; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7768-4717

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. диабетологии и диетологии, дир. Института диабета, зам. дир., ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5057-127X

<sup>✉</sup>Igor A. Sklyanik. E-mail: sklyanik.igor@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7768-4717

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0002-5057-127X



## Введение

Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД 2) в Российской Федерации неуклонно увеличивается. По состоянию на 01.01.2021 на диспансерном учете состоит 4,8 млн пациентов с СД 2 [1].

В условиях постоянно увеличивающегося количества пациентов с СД 2 крайне важна разработка персонализированного подхода к назначению сахароснижающей терапии (СТ). Современная диабетология идет в направлении персонализации: в клинических рекомендациях «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» [2] цели лечения СД 2 зависят от возраста пациента и наличия сопутствующих заболеваний, в рекомендациях ADA 2021 рассматривается вопрос о выборе СТ в зависимости от сердечно-сосудистых рисков, наличия хронической болезни почек и др. [3]. Проведено достаточно большое количество фармакогенетических исследований, предметом которых является изучение лучшего (или худшего) ответа на терапию при наличии тех или иных полиморфизмов [4].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) – одна из наиболее современных групп сахароснижающих препаратов, сочетающая эффекты снижения гликемии, веса и некоторые другие плейотропные действия. Терапия арГПП-1, в частности лираглутидом, связана с индуцированной секрецией инсулина, ингибированием секреции глюкагона, значимой потерей веса, в результате чего эффективно снижается гипергликемия у пациентов с СД 2. Однако в настоящее время данных о факторах, потенцирующих сахароснижающий эффект препаратов группы арГПП-1, накоплено недостаточно.

**Цель исследования** – оценить факторы, способствующие достижению нормализации гликемии у пациентов с СД 2 и ожирением при добавлении к текущей СТ лираглутида 3,0 мг/сут.

## Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование.

**Критерии включения:**

- возраст  $\geq 18$  лет;
- диагноз СД 2;
- индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>;
- подписанное информированное согласие.

**Критерии исключения:**

- беременность или период лактации;
- установленное симптоматическое ожирение;
- применение препаратов группы арГПП-1 за 6 мес до включения в исследование;
- базис-болюсная инсулинотерапия (прандиальными и базальными инсулинами совместно);
- отсутствие возможности у пациентов проводить запланированные визиты.

**Условия и продолжительность исследования.** Исследование проведено на базе лаборатории клэмп-технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 2016 по 2019 г.

**Описание медицинских вмешательств.** Всем пациентам дополнительно к текущей СТ назначен арГПП-1 лираглутид. Стартовая доза составила 0,6 мг/сут с последующим увеличением дозы по 0,6 мг еженедельно до достижения 3,0 мг/сут через 5 нед терапии. Продолжительность терапии лираглутидом в максимальной дозе 3,0 мг/сут составила 9 мес. Всем пациентам до назначения терапии проведены следующие исследования:

- определение основных антропометрических параметров (рост, вес, ИМТ, окружность талии – ОТ);

- тест со смешанной пищей с определением уровня гликемии, гормонов инкретинового ряда (глюкагоноподобный пептид-1 – ГПП-1, глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид – ГИП, глюкагон, глицентин, оксинтомодулин) на 0, 30 и 120-й минутах теста (с определением площади под кривой в течение теста, area under curve – AUC). Для проведения теста мы использовали смесь Oral Impact (Nestle Health Science, Швейцария): в одной порции смеси (237 мл) содержится 18 г белков, 9,2 г жиров, 44,8 г углеводов;
- анализ крови на гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>);
- эуликемический гиперинсулинемический клэмп-тест для определения уровня инсулинорезистентности;
- оценка композитного состава тела (количество висцеральной жировой ткани, общее количество жира).

Через 9 мес у всех пациентов повторены все перечисленные исследования и проведен поиск возможных предикторов нормализации углеводного обмена.

**Методы регистрации исходов.** Анализ глюкозы сыворотки проведен с помощью биохимического анализатора Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, США) стандартными наборами фирмы. ГПП-1, глюкагон, глицентин определены методом иммуноферментного анализа с помощью набора Mercodia (Швеция), оксинтомодулин – Cusabio (США), ГИП – Cloud-Clone Corp (США). Иммуноферментный анализ проведен с помощью флуориметра VICTOR2 (PerkinElmer, США). Иммунореактивный инсулин определяли в сыворотке крови с помощью электрохемилюминесцентного анализатора Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами. HbA<sub>1c</sub> определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США). Клэмп-тест проведен по классической методике R. DeFronzo и соавт. [5]. Более подробно о методике проведения теста можно прочесть в нашей предыдущей работе [6]. Для определения композитного состава тела всем больным проведена биоимпедансометрия (Body composition analyzer Tanita MC-780MA, TANITA Corporation, Япония).

Нормализацией гликемии считалось достижение HbA<sub>1c</sub>  $< 6,0\%$ , глюкозы плазмы натощак  $< 6,1$  ммоль/л, глюкозы плазмы через 120 мин после проведения теста со смешанной пищей  $< 7,8$  ммоль/л.

**Этическая экспертиза.** Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» одобрил проведение настоящего исследования (выписка из протокола №16 от 12 октября 2016 г.). Все пациенты до включения в исследование подписывали информированное согласие.

**Статистический анализ.** Для проведения статистического анализа использована программа IBM SPSS Statistics v.23.0 (IBM, USA, 2015).

Распределения количественных признаков представлены в виде медиан и межквартильного интервала (1 и 3-й квартили) – Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных (*n*) и относительных (%) частот. При анализе зависимых выборок использован критерий Уилкоксона. U-критерий Манна–Уитни применен для сравнения количественных данных двух независимых выборок.

В качестве предикторов нормализации гликемии у пациентов выбраны параметры, показавшие статистически значимые отличия при одномерном анализе. Оптимальные пороговые значения для количественных параметров оценивали с помощью расчета операционной кривой (ROC) и критерия Юдена.

Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1. Исходные антропометрические показатели пациентов****Table 1. Baseline anthropometric parameters of patients**

Показатель	Лири (n=22)
Возраст, лет	51,0 [48,0; 54,5]
Масса тела, кг	113 [103; 145]
Рост, см	169 [161; 181]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	42,4 [37,7; 45,0]
ОТ, см	122 [117,0; 127,0]

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: результаты представлены в виде Me [Q1; Q3].

### Результаты

В настоящее исследование включены 22 пациента (11 мужчин, 11 женщин) с СД 2 и ожирением. Продолжительность СД у пациентов составила 9,5 [7,0; 12,0] года, длительность ожирения – 20,0 [14,8; 24,5] года.

Антропометрические показатели пациентов указаны в табл. 1.

На рис. 1 отражена структура СТ до назначения лираглутида в дозе 3,0 мг/сут.

Метформин принимали 14 (63,6%) пациентов, препараты сульфонилмочевины – 13 (59,1%) пациентов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – 5 (22,7%) пациентов, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – 9 (40,9%) пациентов, инсулин длительного действия – 5 (22,7%) пациентов.

ИМТ пациентов за 9 мес исследования снизился с 42,4 [37,7; 45,0] до 35,9 [33,0; 40,9] кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ . ОТ уменьшилась со 122 [117; 127] до 113 [109; 119] см,  $p < 0,001$ .

Глюкоза сыворотки натощак снизилась с 9,02 [7,40; 11,37] до 5,90 [5,12; 6,18] ммоль/л, гликемии на 120-й минуте теста – с 11,31 [9,39; 14,24] до 7,16 [6,11; 7,75] ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> – с 7,85 [7,43; 8,65] до 6,40 [5,90; 6,60]%, везде  $p < 0,001$ .

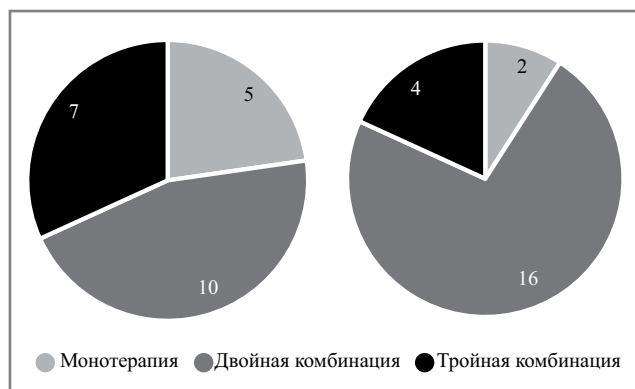
**Таблица 2. Базальная концентрация гормонов инкретинового ряда до и через 9 мес после назначения лираглутида 3,0 мг/сут****Table 2. Basal concentration of incretin hormones before and 9 months after administration of the liraglutide 3.0 mg per day**

Показатель	До вмешательства (n=22)	9 мес (n=22)	p
Глюкагон, пмоль/л	7,82 [6,28; 8,80]	7,74 [6,08; 8,48]	0,758
ГПП-1, пмоль/л	7,31 [5,34; 8,43]	6,64 [5,11; 7,54]	0,149
ГИП, пг/мл	601 [558; 626]	581 [531; 611]	0,095
Оксинтомодулин, нг/мл	0,71 [0,50; 0,94]	0,55 [0,41; 0,81]	<b>0,028</b>
Глицентин, пмоль/л	22,7 [18,5; 28,4]	20,9 [14,1; 26,0]	<b>0,020</b>

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4: применен критерий Уилкоксона. Полужирным выделены статистически значимые значения.

**Таблица 3. Площадь под кривой секреции гормонов инкретинового ряда в ходе теста со смешанной пищевой нагрузкой до и через 9 мес после назначения лираглутида 3,0 мг/сут****Table 3. The area under the curve of incretin hormones secretion during a mixed-meal test before and 9 months after administration of the liraglutide 3.0 mg per day**

Показатель	До вмешательства (n=22)	Через 9 мес (n=22)	p
Глюкагон	21,9 [17,6; 27,6]	20,1 [15,9; 27,1]	<b>0,028</b>
ГПП-1	32,9 [24,9; 43,8]	27,1 [22,6; 40,6]	<b>0,019</b>
ГИП	1192 [1107; 1243]	1154 [1051; 1224]	0,554
Оксинтомодулин	1,74 [1,35; 2,29]	1,60 [1,36; 2,12]	<b>0,043</b>
Глицентин	77,5 [59,7; 93,8]	68,5 [52,0; 85,4]	<b>0,001</b>

**Рис. 1. Структура СТ до (слева) и через 9 мес после (справа) назначения препарата арГПП-1 лираглутида 3,0 мг/сут.****Fig. 1. The hypoglycemic structure before (left) and 9 months after (right) administration of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide 3.0 mg per day.**

Через 9 мес наблюдения у 16 (72,7%) пациентов отмечена вся сопутствующая СТ, за исключением лираглутида 3,0 мг/сут. Всего 4 (18,2%) пациента получали двойную комбинацию препаратов (дополнительно к арГПП-1 – метформин) и 2 (9,1%) – тройную (дополнительно метформин и препараты группы инГЛТ-2); рис. 1. Нормогликемии при применении лишь лираглутида в дозе 3,0 мг/сут через 9 мес достигли 14 (63,6%) пациентов.

По данным проведенного эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста уровень M-индекса значимо не изменился и составил исходно и через 9 мес лечения 1,88 [0,92; 2,40] и 1,86 [1,10; 2,90] мг/кг в минуту ( $p > 0,05$ ) соответственно.

В табл. 2, 3 представлены данные об изменении базальной концентрации гормонов инкретинового ряда и площади под кривой в течение теста со смешанной пищевой нагрузкой.

**Таблица 4.** Сравнение исходных показателей пациентов, достигших и не достигших нормогликемии на фоне терапии лираглутидом в дозе 3,0 мг/сут**Table 4.** Comparison of the baseline parameters of patients who achieved and did not achieve normoglycemia during therapy with liraglutide 3.0 mg per day

Показатель	Пациенты, не достигшие нормогликемии (n=8)	Пациенты, достигшие нормогликемии (n=14)	p
Возраст, лет	53,0 [48,5; 58,5]	51,5 [48,3; 57,5]	0,616
Масса тела, кг	113 [104; 140]	118 [104; 147]	0,714
Рост, см	163 [160; 179]	172 [162; 181]	0,441
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	43,2 [38,8; 45,1]	41,1 [36,6; 44,2]	0,441
ОТ, см	125 [118; 127]	121 [117; 128]	0,714
Длительность СД, годы	9,5 [7,5; 12,8]	10,0 [8,0; 13,5]	0,159
Длительность ожирения, годы	18,5 [15,3; 20,2]	19,2 [16,5; 23,3]	0,086
Общий процент жира	43,3 [39,5; 46,7]	41,3 [38,5; 46,5]	0,482
Площадь висцерального жира, см <sup>2</sup>	210 [163; 255]	195 [128; 233]	0,525
Гликемия, 0 мин, ммоль/л	9,02 [7,77; 12,2]	8,9 [6,9; 11,4]	0,482
Гликемия, 120 мин, ммоль/л	11,0 [9,1; 13,1]	11,8 [9,3; 14,6]	0,616
HbA <sub>1c</sub> , %	8,05 [7,5; 9,3]	7,7 [7,2; 8,7]	0,365
M-индекс, мг/кг в минуту	1,81 [0,96; 2,19]	1,88 [0,9; 2,86]	0,815
Глюкагон, пмоль/л	7,37 [3,81; 8,68]	8,06 [6,53; 9,13]	0,402
ГПП-1, пмоль/л	5,18 [4,16; 7,64]	7,88 [6,69; 9,33]	<b>0,029</b>
ГИП, пг/мл	607 [540; 688]	600 [559; 622]	0,402
Оксинтомодулин, нг/мл	0,76 [0,59; 1,04]	0,67 [0,47; 0,88]	0,482
Глицентин, пмоль/л	20,0 [13,8; 25,9]	23,8 [19,8; 30,0]	0,127
AUC глюкагон	23,5 [15,7; 27,9]	21,4 [17,6; 28,7]	0,764
AUC ГПП-1	30,4 [18,0; 44,3]	32,9 [27,9; 43,4]	0,616
AUC ГИП	1180 [1047; 1300]	1193 [1113; 1223]	0,920
AUC оксинтомодулин	1,89 [1,15; 2,59]	1,74 [1,35; 2,17]	0,664
AUC глицентин	59,1 [46,8; 76,9]	66,1 [52,8; 80,4]	0,091

Нами проведен анализ факторов, способствующих достижению нормогликемии на фоне терапии лираглутидом 3,0 мг/сут. Для этого мы сравнили исходные значения в группе пациентов, достигших и не достигших нормализации гликемии на фоне терапии лираглутидом 3,0 мг/сут (табл. 4).

Таким образом, единственным достоверным предиктором нормализации углеводного обмена в нашем исследовании был уровень эндогенного ГПП-1 до назначения терапии арГПП-1. С помощью расчета операционной кривой (ROC) и критерия Юдена определено пороговое значение ГПП-1 – 5,501 пмоль/л. Чувствительность метода – 92,86% (95% доверительный интервал 66,1–99,8), специфичность – 62,5% (95% доверительный интервал 24,5–91,5).

### Обсуждение

В нашей работе показано, что одним из основных факторов, влияющих на достижение нормогликемии у пациентов с СД 2 и ожирением при назначении арГПП-1 лираглутида в дозе 3,0 мг/сут, является уровень эндогенного ГПП-1 до назначения лечения более 5,501 пмоль/л. Одновременно с этим нами показано, что при назначении арГПП-1 снижается уровень секреции гормонов инкретинового ряда – ГПП-1, оксинтомодулина, глицентина.

Возможность достижения нормогликемии и даже ремиссии СД 2 при применении лираглутида показана в ряде

работ. В исследовании J. Kesavadev и соавт. показано, что у пациентов с впервые выявленным СД 2, которым назначена терапия лираглутидом и метформином, HbA<sub>1c</sub> снизился с 8,27 до 5,96%. При этом у 74% пациентов, включенных в исследование, вся СТ в последующем отменена в течение 6–8 мес, т.е. пациенты достигли ремиссии СД [7]. В нашей работе длительность СД составила 9,5 года (в группе пациентов, достигших нормогликемии, – 10 лет), в связи с чем полная отмена СТ не рассматривалась, однако, даже несмотря на длительную продолжительность заболевания, 63,6% пациентов достигли нормогликемии при условии отмены всех сахароснижающих препаратов, кроме лираглутида 3,0 мг/сут.

В работе P. Mensberg и соавт. пациентам с СД 2 и ожирением в течение 16 нед интенсифицирована физическая активность, и далее пациенты рандомизированы на 2 группы: с добавлением лираглутида и плацебо. В группе пациентов, которым добавлен лираглутид, HbA<sub>1c</sub> снизился с 8,2 до 6,2%, в группе пациентов плацебо – с 8,0 до 7,7% [8]. Таким образом, как и в нашем исследовании, именно лираглутид играл ключевую роль в достижении целевых показателей гликемии.

Значение инсулинорезистентности (по M-индексу) в группе пациентов не изменилось, несмотря на снижение ИМТ, что не вполне объяснимо и отличается от данных других исследователей [9]. Возможно, это связано с тем,

что до включения в исследование пациенты, принимавшие метформин, составляли 63,6%, а через 9 мес – 27,3%. Таким образом, влияние метформина – классического препарата, устраняющего инсулинорезистентность, – уменьшилось, что неким образом могло «уравновесить» влияние снижения массы тела.

Крайне важной задачей современной медицины является поиск прогностических факторов положительного ответа на ту или иную терапию. В нашем исследовании ключевую роль в прогнозировании положительного ответа на терапию арГПП-1 сыграл исходный уровень эндогенного ГПП-1.

Факт того, что нормогликемии достигли пациенты с более высоким уровнем эндогенного ГПП-1, можно объяснить тем, что при назначении экзогенного арГПП-1 происходит «суммация» действия эндогенного и экзогенного агентов, и таким образом мы видим более выраженный сахароснижающий эффект.

Кроме того, следует обратить внимание, что при назначении арГПП-1 снижается секреция ГПП-1, глицитина, оксинтомодулина, т.е. именно тех гормонов инкретиновой системы, которые действуют через рецепторы ГПП-1. Существует достаточно небольшое количество публикаций, касающихся влияния препаратов группы арГПП-1 на собственную секрецию гормонов инкретинового ряда. Так, в работе S. Kim и соавт. получены данные, схожие с данными нашей работы [10]. Сам факт снижения секреции эндогенного ГПП-1 под влиянием экзогенного можно объяснить классическим механизмом обратной связи. Однако крайне интересным является вопрос восстановления собственной секреции инкретивных гормонов после отмены экзогенного ГПП-1. Возможно, именно снижение собственной секреции гормонов инкретинового ряда является причиной «возвратного» увеличения массы тела после отмены препарата.

**Ограничения исследования.** Важным ограничением настоящего исследования является относительно маленький размер выборки пациентов, в связи с чем роль иных предикторов могла остаться необнаруженной. Дополнительное ограничение – отсутствие данных об изменении диетических предпочтений, что также могло повлиять на исход исследования.

## Заключение

Полученные нами данные могут быть использованы для прогнозирования более выраженного сахароснижающего эффекта лираглутида в дозе 3,0 мг/сут. Вероятно, именно суммация повышенной эндогенной секреции и экзогенного стимулирования увеличивает инкретивный эффект.

Вместе с тем снижение собственной секреции гормонов инкретинового ряда на фоне применения арГПП-1 требует продолжения исследования, в особенности в аспекте возможности и скорости восстановления секреции после отмены препарата.

Полученные результаты могут быть использованы для дальнейших исследований по персонализированному подходу в назначении препаратов группы арГПП-1 пациентам с СД 2 и ожирением.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование работы.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №17-15-01435 «Ожирение и сахарный диабет: поиск протективных генетических, гормонально-метаболических и молекулярно-клеточных факторов, препятствующих развитию сахарного диабета у лиц с ожирением»).

**Fundings.** This work was supported by the Russian Science Foundation (project №17-15-01435 "Obesity and diabetes mellitus: search for protective genetic, hormonal, metabolic and cell factors that inhibit diabetes mellitus associated with obesity").

**Участие авторов.** И.А. Скляник – проведение исследования, анализ данных, написание текста; М.В. Шестакова – концепция и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание текста, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Authors contribution.** I.A. Sklyanik – conducting research, analyzing data, writing text; M.V. Shestakova – research concept and design, data analysis, interpretation of results, text writing, text editing. All authors made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность коллеге-брату ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Араму Гагиковичу Гаспаряну, принимавшему участие в проведении клэмп-тестов.

**Acknowledgment.** The authors are grateful to Aram Gagikovich Gasparyan, a nurse of the Endocrinology Research Centre, who took part in the clamp tests.

## Список сокращений

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1  
ГИП – глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид  
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1  
ИМТ – индекс массы тела  
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

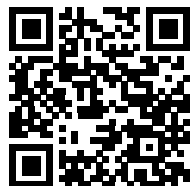
ОТ – окружность талии  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
СТ – сахароснижающая терапия  
HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин

## ЛИТЕРАТУРА/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;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the diabetes register data as of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020;23(2S):4-102 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus

- type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2S):4-102 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12507
3. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S111-24. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-S009>. Accessed: 17.09.2021
  4. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(3):e3109. DOI:10.1002/dmrr.3109
  5. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/382871>. Accessed: 17.09.2021.
  6. Шестакова Е.А., Скляник И.А., Паневина А.С., Шестакова М.В. С чем связано отсутствие нарушений углеводного обмена у лиц с длительным анамнезом ожирения – с низкой инсулинорезистентностью или сохранной секрецией инсулина? *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018;73(5):344-53 [Shetakova EA, Sklyanik IA, Panevina AS, Shestakova MV. Is absence of carbohydrate metabolism disorders in patients with prolonged history of obesity due to low insulin resistance or preserved insulin secretion? *Annals of the Russian Academy of Medical Science*. 2018;73(5):344-53 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1027
  7. Kesavadev J, Shankar A, Thacker H, et al. Treatment outcomes with liraglutide in new onset type 2 diabetes – a retrospective analysis. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl. 3):50-1.
  8. Mensberg P, Nyby S, Jørgensen PG, et al. Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):172-80. DOI:10.1111/dom.12797
  9. Jinnouchi H, Sugiyama S, Yoshida A, et al. Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analog, Increased Insulin Sensitivity Assessed by Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamp Examination in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1-8. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/706416/> Accessed: 17.09.2021.
  10. Kim SH, Abbasi F, Nachmanoff C, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide versus placebo treatment on circulating proglucagon-derived peptides that mediate improvements in body weight, insulin secretion and action: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(2):489-98. DOI:10.1111/dom.14242

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.06.2021



OMNIDOCTOR.RU





# Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых

Л.А. Суплотова<sup>1</sup>, В.А. Авдеева<sup>✉1</sup>, Е.А. Пигарова<sup>2</sup>, Л.Я. Рожинская<sup>2</sup>, Т.Л. Каронова<sup>3</sup>, Е.А. Трошина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить частоту дефицита и недостаточности витамина D среди взрослого населения, которое проживает в регионах Российской Федерации, расположенных в широтах от 45 до 70°.

**Материалы и методы.** Российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по методу поперечных срезов.

**Результаты.** В проведенном исследовании 72,1% обследованных имеют статус дефицита и недостаточности витамина D, при этом адекватный уровень диагностирован в 27,8% случаях. При оценке степени недостаточности витамина D в зависимости от времени года выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,00001$ ) между периодами: недостаточность или дефицит витамина D наблюдались у 84,2% участников весной и 62,4% – осенью. Наибольшая частота дефицита и недостаточности витамина D зафиксирована у лиц мужского пола в сравнении с женщинами ( $p = 0,013$ , 79 и 70,3% соответственно). Дефицит витамина D наблюдался у молодых людей в возрастной подгруппе 18–25 лет ( $p < 0,001$ , 54% в целом по исследованию) значительно чаще по сравнению с лицами более старшего возраста.

**Заключение.** Повсеместно высокая распространенность низкой обеспеченности витамином D на территории РФ не связана с географическим регионом проживания, но в определенной степени зависит от времени года. Группу высокого риска по дефициту и недостаточности витамина D составили мужчины молодого возраста. Значительная роль витамина D в организме человека обосновывает необходимость дополнения и уточнения единой концепции по профилактике, диагностике и лечению состояний, связанных с дефицитом, что подчеркивает актуальность внедрения полученных данных в Национальные клинические рекомендации.

**Ключевые слова:** витамин D, дефицит и недостаточность 25(OH)D, распространенность, эпидемиология

**Для цитирования:** Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Каронова Т.Л., Трошина Е.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1209–1216. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201071

ORIGINAL ARTICLE

## The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation

Lyudmila A. Suplotova<sup>1</sup>, Valeria A. Avdeeva<sup>✉1</sup>, Ekaterina A. Pigarova<sup>2</sup>, Liudmila Ya. Rozhinskaya<sup>2</sup>, Tatiana L. Karonova<sup>3</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency among the adult population living in the regions of the Russian Federation located at latitudes from 45 to 70°.

**Materials and methods.** Russian multicenter non-interventional registry study using the "cross-sectional" method.

**Results.** In this study, 72.1% of the examined have the status of vitamin D deficiency and insufficiency, while an adequate level was diagnosed in 27.8% of cases. When assessing the degree of vitamin D deficiency depending on the season, statistically significant differences ( $p < 0.00001$ ) were found between the periods: vitamin D deficiency or insufficiency was observed in 84.2% of autumn and in 62.4% of spring. The highest

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Авдеева Валерия Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ. +7(919)927-84-42; e-mail: dr.avdeeva@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-8642-9435

**Суплотова Людмила Александровна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапии ИНПР с курсами эндокринологии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ. ORCID: 0000-0001-9253-8075

**Пигарова Екатерина Александровна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., дир. Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6539-466X

**Рожинская Людмила Яковлевна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-7041-0732

✉ **Valeria A. Avdeeva.** E-mail: dr.avdeeva@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-8642-9435

**Lyudmila A. Suplotova.** ORCID: 0000-0001-9253-8075

**Ekaterina A. Pigarova.** ORCID: 0000-0001-6539-466X

**Liudmila Ya. Rozhinskaya.** ORCID: 0000-0001-7041-0732

incidence of vitamin D deficiency and insufficiency was recorded in males compared with females ( $p=0.013$ , 79 and 70.3% respectively). Vitamin D deficiency is observed in young people in the age subgroup of 18–25 years ( $p<0.001$ , 54% in the study as a whole) much more often than in older people

**Conclusion.** The widespread high prevalence of vitamin D deficiency in the Russian Federation is not related to geographic region of residence, but to some extent depends on the season. The high-risk group for vitamin D deficiency and insufficiency is young men. The significant role of vitamin D in the human body justifies the need to supplement and clarify a single concept for the prevention, diagnosis and treatment of conditions associated with deficiency, so higher implementation of National Clinical Guidelines is needed.

**Keywords:** vitamin D, deficiency and insufficiency 25(OH)D, prevalence, epidemiology

**For citation:** Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Karonova TL, Troshina EA. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (10): 1209–1216. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201071

## Введение

Одним из глобальных вызовов для медицинской науки и практики является первостепенная задача по сохранению и укреплению здоровья населения во всем мире. Актуальность реализации профилактической стратегии в рамках комплексного подхода по увеличению продолжительности и улучшению качества жизни находит отражение в документах Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (Курс на оздоровление. Европейская стратегия профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями, 2006), Организации Объединенных Наций [Политическая декларация совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними (Резолюция 66/2 от 19.09.2011)] и Правительства Российской Федерации (Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»<sup>1–3</sup>).

Однако еще в V в. до н.э. древнегреческий врач и философ Гиппократ писал: «Часть болезней происходит только от образа жизни». И действительно, состояние здоровья человека определяется множеством внешних и внутренних факторов, ключевую роль из которых играют наиболее распространенные в популяции. К таким ключевым, современным предикторам, определяющим «здоровье», можно отнести дефицит витамина D. С точки зрения основополагающих знаний витамин D – фундамент для здоровья взрослого, который закладывается в самом начале будущей жизни, с позиции крупномасштабных исследований последних трех десятилетий – важнейший микронутриент, дефицит которого рассматривается как глобальная проблема не только из-за широкой распространенности, но и из-за тесной ассоциации с многочисленными патологическими процессами и тяжелыми медико-социальными заболеваниями [1–6].

Несмотря на пристальное внимание ученых к роли витамина D в организме человека, до сих пор чрезвычайно остро стоит вопрос широкой распространенности его дефицита по всему миру. Масштабность проблемы подчеркивают российские и международные клинко-эпидемиологические ис-

следования, в которых продемонстрировано – от 50 до 92% взрослого населения имеют низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови вне зависимости от времени года [7–12], а по некоторым данным, эта цифра достигает 100% [13]. Россия является уникальной с точки зрения исследований, сосредоточенных на особенностях территории, – это крупнейшая страна мира с широким диапазоном географических регионов и большим разнообразием погодных и климатических условий. Стоит отметить, что исследования, проведенные в различных географических зонах РФ, носят разрозненный и неоднородный характер. Именно отсутствие единых массивных эпидемиологических исследований частоты дефицита и недостаточности витамина D не позволяет уточнить его истинную распространенность в РФ.

**Цель исследования** – оценить частоту дефицита и недостаточности витамина D среди взрослого населения, проживающего в регионах РФ, расположенных в широтах от 45 до 70°.

## Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по методу поперечных срезов. Проведено в два периода: март – май (весна) и октябрь – ноябрь (осень) 2020 г. Первичные конечные точки включали в себя исследование уровня 25(OH)D в сыворотке крови добровольцев в различных географических регионах и определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от времени года. Вторичные конечные точки – демографические характеристики участников исследования (пол, возраст). Набор и анкетирование участников исследования проводились на базе медицинских офисов компании ООО «Инвитро».

В целом за два периода (весна и осень 2020 г.) в исследование включены 996 субъектов из 10 регионов РФ (Москва, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Мурманск, Екатеринбург, Тюмень, Кызыл, Владивосток, Норильск, Новосибирск). Наибольшее число добровольцев набрано в Москве (109 человек) и Санкт-Петербурге (106 человек),

**Каронова Татьяна Леонидовна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., рук. научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0002-1547-0123

**Трошина Екатерина Анатольевна** – член-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии, зам. дир. по координации эндокринологической службы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8520-8702

**Tatiana L. Karonova.** ORCID: 0000-0002-1547-0123

**Ekaterina A. Troshina.** ORCID: 0000-0002-8520-8702

<sup>1</sup>Курс на оздоровление. Европейская стратегия профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями, ВОЗ, 2006. Режим доступа: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/76528/E89306R.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/76528/E89306R.pdf). Ссылка активна на 17.09.2021.

<sup>2</sup>Политическая декларация совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. Принята резолюцией 66/2 Генеральной Ассамблеи от 19.09.2011. Режим доступа: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/diseases\\_politdecl.shtml](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/diseases_politdecl.shtml). Ссылка активна на 28.08.2018.

<sup>3</sup>Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ (последняя редакция). Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) Ссылка активна на 17.09.2021.

**Таблица 1. Распределение субъектов исследования по географическим регионам (в целом по исследованию)**  
**Table 1. Distribution of study subjects by geographic region (overall across the study)**

Географический регион	Мужчины	Женщины	Всего
Владивосток	23	74	97
Екатеринбург	24	73	97
Западное Заполярье	19	79	98
Кызыл	21	74	95
Москва	16	93	109
Новосибирск	14	85	99
Норильск	28	69	97
Ростов-на-Дону	18	78	96
Санкт-Петербург	21	85	106
Тюмень	26	76	102
<b>Всего в исследовании</b>	<b>210</b>	<b>786</b>	<b>996</b>

наименьшее – в Кызыле (95 человек) и Ростове-на-Дону (96 человек); **табл. 1.** Исследовательскую группу составили здоровые добровольцы, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии включения в исследование:*

- 1) добровольцы мужского и женского пола в возрасте от 18 до 50 лет включительно;
- 2) масса тела свыше 45 кг и не более 100 кг включительно;
- 3) наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

*Критерии невключения:*

- 1) доброволец в настоящее время участвует в каком-либо другом клиническом исследовании;
- 2) прием добровольцем лекарственных средств или биологически активных добавок, содержащих витамин D, в форме монопрепаратов или комбинаций витамина D с кальцием;
- 3) клинические признаки синдрома мальабсорбции на момент скрининга (например, диарея, боли в животе, астеновегетативный синдром и т.д.);
- 4) беременность или период грудного вскармливания;
- 5) неспособность добровольца, по мнению сотрудника исследовательского центра, выполнить условия данного исследования;
- 6) прочие условия, которые, по мнению сотрудника исследовательского центра, препятствуют включению добровольца в исследование.

Исследование сыворотки крови на 25(ОН)D проводилось методом хемилуминесцентного иммуноанализа на микрочастицах в центрах ООО «Инвитро». Согласно рекомендации Российской ассоциации эндокринологов 2015 г. уровень 25(ОН)D принимался за адекватный при показателе  $\geq 30$  нг/мл ( $\geq 75$  нмоль/л), недостаточность –  $\geq 20$  и  $< 30$  нг/мл ( $\geq 50$  и  $< 75$  нмоль/л), дефицит –  $< 20$  нг/мл ( $< 50$  нмоль/л).

Статистический анализ проводился с помощью специализированного программного обеспечения StatSoft Statistica и включал оценку следующих параметров: анализ лабораторных данных и демографических показателей. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами (*Me*). При сравнении двух независимых групп по количественному признаку для оценки статистической значимости межгрупповых различий ис-

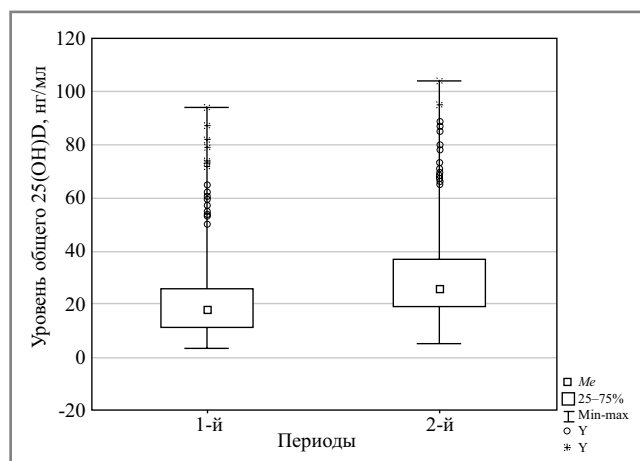
пользован U-тест Манна–Уитни (U). Связь количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения групп по качественному признаку использован расчет 95% доверительного интервала для отношения шансов и тест  $\chi^2$  Пирсона. В целях уточнения демографических характеристик, влияющих на наличие или отсутствие недостаточности дефицита витамина D, использованы корреляционный анализ, а также обобщенный дискриминантный анализ. В каждой группе планировалась стратификация участников по полу в соотношении: мужчины – 46%, женщины – 54%, что соответствует процентному распределению населения РФ по половому признаку. В случае отклонения от указанного соотношения в одном или нескольких географических регионах проведена процедура статистического взвешивания данных с учетом реального распределения по полу в данном географическом регионе согласно данным Федеральной службы по государственной статистике «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту»<sup>4</sup>. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Настоящее исследование проведено строго в соответствии с этическими принципами, провозглашенными в Хельсинкской декларации, ICH GCP (МКГ ККП – Правила качественной клинической практики, выработанные Международной конференцией по гармонизации), и действующим законодательством РФ. Протокол исследования №AQ-01/20, версия 2.0 от 25.02.2020 одобрен Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований.

## Результаты

**Первичные конечные точки: исследование уровня 25(ОН)D в сыворотке крови добровольцев в различных географических регионах; определение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови в зависимости от времени года.** В исследовании проведена оценка частоты дефицита и недостаточности витамина D в разных регионах РФ, которые представляют собой репрезентативную, с географической точки зрения, выборку с высоким риском развития низкого уровня обеспеченности витамином D. По результатам мониторинга частоты дефицита и недостаточности витамина D установлено, что уровень 25(ОН)D,

<sup>4</sup>Режим доступа: <https://www.gks.ru/compendium/document/13284>. Ссылка активна на: 10.02.2020.



**Рис. 1.** Диаграмма размаха концентраций 25(OH)D по периодам исследования.

**Fig. 1.** Peak diagram of 25(OH)D concentrations by study periods.

равный менее <20 нг/мл, зарегистрирован у 39,3%, интервал 25(OH)D  $\geq 20$  и <30 нг/мл выявлен у 32,8% добровольцев. В целом 72,1% обследованных имели статус дефицита и недостаточности витамина D, при этом адекватный уровень диагностирован у 27,8%. Поскольку наблюдаемое распределение участников исследования по половому признаку отличается от такового распределения населения РФ в анализируемых географических регионах, проводилась процедура статистического взвешивания данных с учетом реального распределения по полу в данном географическом регионе. С учетом статистического взвешивания в 39% случаев наблюдался дефицит витамина D, в 71,9% – дефицит или недостаточность витамина D, и, соответственно, адекватные уровни отмечены только у 28% обследуемого населения. Наибольший процент субъектов с дефицитом витамина D наблюдался в Кызыле (67,3%), наименьший – во Владивостоке (21,6%). Процент субъектов с недостаточностью или дефицитом витамина D находился в диапазоне от 60,8% (Владивосток) до 86,3% (Кызыл); табл. 2. В проведенном исследовании

оценена степень недостаточности витамина D в зависимости от времени года. При сравнении данных за 1-й (весна) и 2-й (осень) периоды выявлены существенные статистически значимые различия ( $p < 0,00001$ , критерия  $\chi^2$  Пирсона) между периодами: недостаточность или дефицит витамина D наблюдался у 84,2% участников весной (табл. 3) и 62,4% – осенью (табл. 4). Различия медиан концентраций 25(OH)D в сыворотке крови весной (18 [11; 26] нг/мл) и осенью (26 [19; 37] нг/мл) статистически значимые ( $p < 0,000001$ , критерий Манна–Уитни). Размах концентраций 25(OH)D по периодам исследования представлен на рис. 1.

**Вторичные конечные точки: демографические характеристики (пол, возраст).** Изучение базовых демографических характеристик, таких как пол и возраст, явилось следующим этапом проведенного исследования. При оценке половых особенностей выявлено, что для лиц мужского пола характерна большая частота низкого уровня витамина D в сравнении с женщинами ( $p = 0,013$ , 79 и 70,3% соответственно); табл. 5. Дефицит витамина D наблюдался у молодых людей в возрастной подгруппе 18–25 лет ( $p < 0,001$ , 54% в целом по исследованию) значительно чаще по сравнению с лицами более старшего возраста. Недостаточность или дефицит витамина D в данной возрастной подгруппе выявлены у 79,1%. После проведения статистического взвешивания данных, в целом по РФ, 81,3% молодых людей в возрасте 18–25 лет испытывают недостаточность или дефицит витамина D по сравнению с другими возрастными группами (табл. 6).

## Обсуждение

Еще в 1960–80-х годах XX в. группа исследователей под руководством Н. De Luca детально изучила метаболизм витамина D. Доподлинно известно два источника поступления витамина D в организм человека – с пищей и в результате синтеза в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей. На сегодняшний день в научной литературе активно обсуждаются такие термины, как «солнцеулавливающее поведение» и «витамин D-ориентированная диета» [14]. Под первым понимаются прогулки в солнечные дни на свежем воздухе, под вторым – активное включение в рацион питания продуктов, наиболее богатых витамином D. Однако оба эти пути имеют

**Таблица 2.** Сводная таблица результатов исследования после «взвешивания» данных: доля пациентов с дефицитом, недостаточностью или нормальным уровнем витамина D, с учетом распределения по географическим регионам (в целом по исследованию)

**Table 2.** Summary study results table after "weighing" the data: the proportion of patients with deficiency, lack or normal levels of vitamin D with respect to the distribution by geographic regions (overall across the study)

В целом по исследованию, уровень 25(OH)D в сыворотке крови										
Географический регион	Екатеринбург	Западное Заполярье	Кызыл	Москва	Новосибирск	Норильск	Ростов-на-Дону	Санкт-Петербург	Тюмень	По РФ в целом
	46:54	47:53	48:52	46:54	47:53	47:53	46:54	47:53	48:52	46:54
Дефицит, %	39,4	33,4	67,3	38,8	37	39,7	40,2	43,1	31	39
Недостаточность, %	27,5	42,9	18,8	28,7	37,5	34	30,2	38	31,6	32,9
Норма, %	33	23,5	13,8	32,4	25,4	26,1	29,5	18,7	37,3	28
Недостаточность или дефицит суммарно, %	66,9	76,4	86,1	67,5	74,5	73,8	70,4	81,2	62,6	71,9
<b>Всего участников, абс.</b>	<b>97</b>	<b>98</b>	<b>95</b>	<b>109</b>	<b>99</b>	<b>97</b>	<b>96</b>	<b>106</b>	<b>102</b>	<b>996</b>

**Таблица 3. Сводная таблица результатов исследования: доля пациентов с дефицитом, недостаточностью или нормальным уровнем витамина D, с учетом распределения по географическим регионам (1-й период – весна 2020 г.)**  
**Table 3. Summary study results table: the proportion of patients with deficiency, lack or normal levels of vitamin D with respect to the distribution by geographic regions (1st period – 2020 spring)**

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови		Первый период исследования										
		Географический регион										
		Владивосток	Екатеринбург	Западное Заполярье	Кызыл	Москва	Новосибирск	Норильск	Ростов-на-Дону	Санкт-Петербург	Тюмень	Всего
Дефицит*	абс.	13	26	23	37	27	24	22	31	29	19	251
	%	29,5	61,9	50	82,2	60	54,5	51,1	73,8	61,7	40,4	56,4
Недостаточность	абс.	20	10	20	4	12	12	13	8	14	11	124
	%	45,4	23,8	43,4	8,8	26,6	27,2	30,2	19	29,7	23,4	27,8
Норма	абс.	11	6	3	4	6	8	8	3	4	17	70
	%	25	14,2	6,5	8,8	13,3	18,1	18,6	7,1	8,5	36,1	15,7
Недостаточность или дефицит суммарно	абс.	33	36	43	41	39	36	35	39	43	30	375
	%	75	85,7	93,4	91,1	86,6	81,8	81,4	92,8	91,4	63,8	84,2
<b>Всего участников</b>	абс.	<b>44</b>	<b>42</b>	<b>46</b>	<b>45</b>	<b>45</b>	<b>44</b>	<b>43</b>	<b>42</b>	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>445</b>

\*Здесь и далее в табл. 4: дефицит витамина D определяется как концентрация 25(ОН)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность – концентрация 25(ОН)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни – более 30 нг/мл (75 нмоль/л).

**Таблица 4. Сводная таблица результатов исследования: доля пациентов с дефицитом, недостаточностью или нормальным уровнем витамина D, с учетом распределения по географическим регионам (2-й период – осень 2020 г.)**  
**Table 4. Summary study results table: the proportion of patients with deficiency, lack or normal levels of vitamin D with respect to the distribution by geographic regions (2nd period – 2020 autumn)**

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови		Второй период исследования										
		Географический регион										
		Владивосток	Екатеринбург	Западное Заполярье	Кызыл	Москва	Новосибирск	Норильск	Ростов-на-Дону	Санкт-Петербург	Тюмень	Всего
Дефицит*	абс.	8	12	10	27	16	13	17	8	17	13	141
	%	15	21,8	19,2	54	25	23,6	31,4	14,8	28,8	23,6	25,5
Недостаточность	абс.	18	17	22	14	19	25	20	21	26	21	203
	%	33,9	30,9	42,3	28	29,6	45,4	37	38,8	44	38,1	36,8
Норма	абс.	27	26	20	9	29	17	17	25	16	21	207
	%	50,9	47,2	38,4	18	45,3	30,9	31,4	46,3	27,1	38,1	37,5
Недостаточность или дефицит суммарно	абс.	26	29	32	41	35	38	37	29	43	34	344
	%	49	52,7	61,5	82	54,6	69	68,5	53,7	72,8	61,8	62,4
<b>Всего участников</b>	абс.	<b>53</b>	<b>55</b>	<b>52</b>	<b>50</b>	<b>64</b>	<b>55</b>	<b>54</b>	<b>54</b>	<b>59</b>	<b>55</b>	<b>551</b>

ряд ограничений. Вклад питания в адекватный уровень обеспеченности витамином D невелик, это связано с тем, что в ежедневном рационе питания естественных пищевых источников данного микронутриента крайне мало [15]. Значительно большее значение имеет эндогенный путь образования

витамина D, напрямую зависящий от географии территории и активности солнечного излучения. Оценивая климато-географические условия РФ, можно с уверенностью утверждать, что дефицит витамина D – повсеместно распространенная проблема. Подтверждением приведенным данным



**Таблица 5. Доля пациентов с дефицитом, недостаточностью или нормальным уровнем витамина D при распределении по половому признаку (в целом по исследованию)****Table 5. The proportion of patients with deficiency, lack or normal levels of vitamin D with respect to the distribution by gender (overall across the study)**

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови		Мужчины	Женщины	В целом по исследованию
Дефицит	абс.	103	289	392
	%	49	36,7	39,3
Недостаточность	абс.	63	264	327
	%	30	33,5	32,8
Норма	абс.	44	233	277
	%	20,9	29,6	27,8
Недостаточность или дефицит суммарно	абс.	166	553	719
	%	79	70,3	72,1
<b>Всего участников</b>		<b>210</b>	<b>786</b>	<b>996</b>

**Таблица 6. Сводная таблица результатов исследования после «взвешивания» данных: доля пациентов с дефицитом, недостаточностью или нормальным уровнем витамина D, при распределении по возрастным группам (в целом по исследованию)****Table 6. Summary study results table after "weighing" the data: the proportion of patients with deficiency, lack or normal levels of vitamin D with respect to the distribution by age groups (overall across the study)**

Возрастная группа, лет	18–25	26–30	31–35	36–40	41–45	46–50
Соотношение мужчины:женщины	51:49	51:49	50:50	51:49	48:52	48:52
Дефицит, %	56,3	45,4	37,5	37,5	32,7	34,3
Недостаточность, %	25	32	38,2	28,9	32,1	32
Норма, %	18,6	22,5	24,2	33,5	35,1	33,6
Недостаточность или дефицит суммарно, %	81,3	77,4	75,7	66,4	64,8	66,3
<b>Всего участников, абс.</b>	<b>211</b>	<b>189</b>	<b>193</b>	<b>152</b>	<b>132</b>	<b>119</b>

может быть несколько принципиальных моментов. Во-первых, большая часть территории РФ расположена севернее 35° северной широты – в зоне недостаточно интенсивной солнечной инсоляции [16]. К тому же большинство населенных пунктов характеризуется малым числом солнечных дней в году (не более 40–70). Во-вторых, естественная фотопродукция витамина D в коже зависит от ряда причин: угла падения солнечных лучей, сезона года, облачности, загрязненности атмосферы, длительности светового дня и времени пребывания на открытом воздухе [17, 18].

В течение последних лет проведено более 5 тыс. эпидемиологических исследований в разных странах мира по изучению статуса витамина D. Эти исследования доказали, что дефицит витамина D широко распространен во всех возрастных группах, во всех географических широтах и имел место независимо от сезона [19–21]. По результатам проведенного исследования у 72,1% добровольцев установлен статус дефицита и недостаточности витамина D, таким образом, каждый 7-й из 10 обследованных имеет низкий уровень 25(ОН)D, вне зависимости от сезона года и региона проживания. Выявлены и существенные статистически значимые различия между двумя исследовательскими периодами. Показано, что в весенний период исследования низкий статус витамина D достоверно регистрировался гораздо чаще, чем в осенние месяцы. Стоит особо подчеркнуть, что полученные результаты полностью соотносятся с ранее опубликованными работами. Первые упоминания о сезонных колебаниях витамина D относятся к 1974 г., когда McLaughlin и соавт. продемонстрировали результаты, со-

гласно которым пиковые уровни 25(ОН)D зафиксированы в осенние месяцы и не имели связи с изменением характера питания или дополнительным приемом витамина D [22]. К настоящему времени имеются довольно убедительные данные о сезонной концентрации 25(ОН)D. В нескольких работах достоверно отмечено, что уровень 25(ОН)D к наступлению зимнего периода снижается по сравнению с летними месяцами [23, 24]. Самые низкие концентрации 25(ОН)D обнаружены у жителей северного полушария в весенние месяцы года, когда полностью истощаются запасы витамина D, синтезированного предыдущим летом [25]. Прежде всего это объясняется тем, что указанные территории расположены в зоне дефицита солнечной экспозиции, именно поэтому в северных регионах синтез витамина D в коже не происходит совсем от 4 до 6 мес в году [26, 27]. Тем не менее полученные данные достоверно подчеркивают, что при сочетании неблагоприятных климато-географических факторов количество витамина D, синтезируемого в коже под действием солнечного излучения, значительно снижается.

Безусловно, изучение распространенности дефицита и недостаточности витамина D необходимо для формирования группы риска с целью проведения прицельного биохимического скрининга. В исследовании также проведена оценка основных демографических характеристик и отмечен больший процент мужчин с низким уровнем 25(ОН)D, а также в подгруппе молодых людей от 18 до 25 лет. Важно отметить, что полученные данные не соотносятся с ранее опубликованными исследованиями [11, 28], возможно,

это связано с такими ограничениями настоящего исследования, как небольшая выборка в общем и в пересчете на отдельно взятый регион, верхнюю возрастную границу в 50 лет, а также диспропорцию участников, включенных в исследование по половому признаку. Также полученная информация может свидетельствовать о глобальной смене парадигмы питания у населения в сторону «эффекта вытеснения» продуктов, богатых незаменимыми витаминами и микронутриентами. В этой связи исключением не является и витамин D. Активная фортификационная политика в отношении обогащения пищевых продуктов витамином D может служить уникальным естественным путем профилактики его дефицита.

В совокупности полученные новые данные определяют перспективность дальнейшего изучения вопросов распространенности дефицита и недостаточности витамина D в РФ для дополнения и уточнения группы высокого риска по дефициту витамина D. Фундаментальные исследования распространенности дефицита и недостаточности витамина D – основа для разработки обновленных клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению дефицита витамина D, а также для создания оптимальной профилактической программы и терапевтической тактики для популяции в целом, что является важным инструментом профилактики, укрепления здоровья и улучшения качества жизни населения [29].

### Заключение

Повсеместно высокая распространенность низкой обеспеченности витамином D на территории РФ не связана с географическим регионом проживания, но в определенной степени зависит от времени года. В исследовании показана большая распространенность недостаточности и дефицита витамина D весной, нежели осенью. Группу высокого риска по дефициту и недостаточности витамина D составили мужчины молодого возраста. Для коррекции дефицита витамина D существует довольно широкий выбор препаратов, содержащих колекальциферол, но большинство из зареги-

стрированных на отечественном рынке – биологически активные добавки, тогда как только лекарственное средство имеет зарегистрированные показания «лечение недостаточности и дефицита витамина D». Поскольку витамин D относится к жирорастворимым витаминам, основной механизм его всасывания в желудочно-кишечном тракте, как и других жирорастворимых витаминов, – это мицеллирование. Использование препарата, созданного на основе мицеллированного раствора колекальциферола (Аквдетрим®), обуславливает хорошую степень всасывания независимо от состава пищи, приема лекарств или состояния желудочно-кишечного тракта. Аквдетрим® в виде растворимых таблеток – удобная форма витамина D, которую можно растворить как в ротовой полости, так и в небольшом количестве воды. Значительная роль витамина D в организме человека обосновывает необходимость дополнения и уточнения единой концепции по профилактике, диагностике и лечению состояний, связанных с дефицитом, что может найти отражение в Национальных клинических рекомендациях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовом обеспечении компании АО «Акрихин» №AQ-01/20, версия 2.0 от 25.02.2020.

**Source of funding.** The study was carried out with the financial support of АО “Akrikhin” №AQ-01/20, version 2.0 of February 25, 2020.

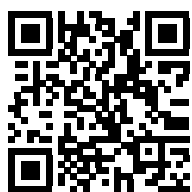
**Благодарность.** Выражаем глубокую признательность и искреннюю благодарность исследователям, способствовавшим проведению данной работы в регионах нашей страны: канд. мед. наук Е.В. Бова, А.Б. Даржаа, д-ру мед. наук, проф. С.А. Догадину, д-ру мед. наук А.В. Кияеву, д-ру мед. наук Л.А. Рюткиной, О.Г. Цыганковой, Е.П. Чистяковой.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, et al. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25 hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS ONE*. 2017. DOI:10.1371/journal.pone.0170791
- Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S. Vitamin D, cancer risk, and mortality. *Adv Food Nutr Res*. 2015;75:1-52. DOI:10.1016/bs.afnr.2015.06.003
- Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: Controversy unresolved. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:89-100. DOI:10.1016/j.jacc.2017.05.031
- Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochem J*. 2017;474:1321-32. DOI:10.1042/bcj20170042
- Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L, et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev Endocr Metab Dis*. 2017;18:335-46. DOI:10.1007/s11154-016-9405-9
- Fung JL, Hartman TJ, Schleicher RL, Goldman MB. Association of vitamin D intake and serum levels with fertility: Results from the Lifestyle and Fertility Study. *Fertil Steril*. 2017;108:302-11. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.05.037
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. И.Н. Захаровой. М.: Торус-Пресс, 2015 [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D – paradigm change. Ed. IN Zakharova. Moscow: Torus-Press, 2015 (in Russian)].
- Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., и др. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита: современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017;86(2):47-62 [Kodentsova V.M., Mendel O.I., Khotimchenko S.A., et al. Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (2): 47–62 (in Russian)].
- Зазерская И.Е., Дорофейков В.В., Кузнецова Л.В., и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины. СПб.: Эко-Вектор, 2017 [Zazerskaya IE, Dorofeykov VV, Kuznetsova LV, et al. Vitamin D and Women's Reproductive Health. Saint Petersburg: Eco-Vector; 2017 (in Russian)].
- Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатия*. 2018;21(3):15-20 [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(3):15-20 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteo10038
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Статус витамина D у жителей Тюменского региона. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):69-74 [Suplotova LA, Avdeeva VA, Rozhinskaya LYa. Vitamin D status in residents of Tyumen region. *Obesity and metabolism*. 2019;16(2):69-74 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet10162
- Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск). *Остеопороз и осте-*

- onamuu. 2013;3:3-7 [Karonova TL, Grinyova EN, NikitiM IL, et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwestern Region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(3):3-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteo201333-7
13. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662460-84
  14. Громова О.А., Мальцев С.В., Захарова И.Н., Намазова-Баранова Л.С. Роль витамина D в формировании здоровья ребенка. Национальная программа по обеспеченности витамином D. Обзор симпозиума. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015;1:5-13 [Gromova OA, Maltsev SV, Zakharova IN, Namazova-Baranova LS. The role of vitamin D in the formation of child health. The National Program of vitamin D provision. Symposium overview. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015;1:5-13 (in Russian)].
  15. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/Bookshelf\\_NBK56070.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/Bookshelf_NBK56070.pdf). Accessed: 17.09.2021.
  16. Шмакин А.Б. Развитие климатологических исследований в Институте географии Российской академии наук. *Известия РАН*. 2008;5:95-105 [Shmakin A.B. Development of climatological research at the Institute of Geography of the Russian Academy of Sciences *Izvestiya RAN*. 2008;5:95-105 (in Russian)].
  17. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81. DOI:10.1056/nejmra070553
  18. Huotari A, Herzig KH. Vitamin D and living in northern latitudes: an endemic risk area for vitamin D deficiency. *Int J Circumpolar Health*. 2008;67:164-78. DOI:10.3402/ijch.v67i2-3.18258
  19. Буралкина Н.А., Арутюнова Е.Э., Власова Г.А. Глобальные проблемы витамин-D-статуса: причины, патогенетические механизмы, лечение, меры профилактики. *Медицинский Совет*. 2018;12:152-8 [Buralkina NA, Arutyunova EE, Vlasova GA. Global vitamin D status problems: causes, pathogenetic mechanisms, treatment, prevention measures. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;12:152-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-12-152-158
  20. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. *Ann Epi*. 2009;19:468-83. DOI:10.1016/j.annepidem.2009.03.021
  21. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:558-642. DOI:10.1093/ajcn/88.2.558s
  22. Maxwell JD. Seasonal variation in vitamin D. *Proceeding Soft Nutrition Society*. 1994;53:533-43. DOI:10.1079/pns19940063
  23. Cinar N, Harmanci A, Bulent O. Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey. *Eur J Intern Med*. 2013;25(2):197-201. DOI:10.1016/j.ejim.2013.11.004
  24. Kull M, Kallikorm R, Tamm A, Lember M. Seasonal variance of 25(OH) vitamin D in the general population of Estonia a Northern European country. *BMC Public Health*. 2009;9:22. DOI:10.1186/1471-2458-9-22
  25. Maeda SS, Saraiva GL, Hayashi LF, et al. Seasonal variation in the serum 25-hydroxyvitamin D levels of young and elderly active and inactive adults in Sao Paulo, Brazil: The Sao Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES). *Dermato-Endocrinology*. 2013;5(1):211-7. DOI:10.4161/derm.24476
  26. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2014;5(1):51-108. DOI:10.4161/derm.24494
  27. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in Human Skin. *J Clin Endocr Metab*. 1988;67(2):373-8. DOI:10.1210/jcem-67-2-373
  28. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(4):60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE., et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84 (in Russian)].
  29. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD007470. DOI:10.1002/14651858.cd007470.pub3

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Гипотиреодная кома. Клиническое наблюдение

О.В. Максимова<sup>✉</sup>, В.Г. Чобитько

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

## Аннотация

Представлено редкое наблюдение гипотиреодной комы, развившейся у пациентки с недиагностированным первичным гипотиреозом, осложнившимся развитием рабдомиолиза и длительного угнетения деятельности дыхательного центра. Доминирование в клинической картине заболевания предшествующей патологии сердечно-сосудистой системы, выраженного отека и гиперхолестеринемии первоначально направило диагностический поиск в сторону кардиальной патологии, что замедлило постановку диагноза гипотиреоза. Цель настоящей публикации – привлечь внимание клиницистов к гипотиреодной коме как редко встречающемуся осложнению гипотиреоза, протекавшему в данном случае под «маской» ишемической болезни сердца с развитием хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, гипотиреодная кома, рабдомиолиз

**Для цитирования:** Максимова О.В., Чобитько В.Г. Гипотиреодная кома. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1217–1220. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201080

CASE REPORT

## Myxedema coma. Case report

Olga V. Maksimova<sup>✉</sup>, Viktoriia G. Chobitko

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

## Abstract

A rare case of hypothyroid coma developed in a patient with diagnosed primary hypothyroidism, complicated by the development of rhabdomyolysis and prolonged oppression of the respiratory center is presented. The predominance of previous cardiovascular pathology, marked edema syndrome, and hypercholesterolemia in the clinical picture of the disease initially directed the diagnostics of cardiac pathology, which delayed the diagnosis of hypothyroidism. This publication aims to draw clinicians' attention to hypothyroid coma as a rare complication of hypothyroidism, which in this case was "disguised" as ischemic heart disease with the development of chronic heart failure.

**Keywords:** hypothyroidism, hypothyroid coma, rhabdomyolysis

**For citation:** Maksimova OV, Chobitko VG. Myxedema coma. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (10): 1217–1220. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201080

## Введение

Гипотиреодная кома (ГК), впервые описанная в литературе в 1879 г., представляет собой редкое (0,22 случая на 1 млн населения в год) [1], угрожающее жизни осложнение длительно декомпенсированного гипотиреоза. Практически всегда ГК развивается у больных пожилого возраста, преимущественно женщин, с длительно протекающим не диагностированным первичным аутоиммунным гипотиреозом, характеризующимся лимфоидной инфильтрацией с последующим соединительнотканым перерождением тиреоидной ткани, приводящим к снижению ее функции. Так, по данным 800 медицинских центров Германии, средний возраст наблюдавшихся 24 пациентов с ГК составил 73 года [2]. Полиморфизм медленно формирующихся клинических проявлений аутоиммунного гипотиреоза при их малой специфичности затрудняет своевременную постановку диагноза у лиц пожилого возраста, поскольку типичные клинические симптомы гипопункции щитовидной железы (ЩЖ) у данного контингента больных зачастую стерты либо рассматриваются как возрастные изменения, что предрасполагает к поздней диагностике заболевания, а в наиболее тяжелых случаях – развитию ГК [3–5]. Диагностика же первичного гипотиреоза, обусловленного хирургическим вмешательством на ЩЖ или проведенной

радиойодтерапии, в силу понятных причин не представляет сложности, поэтому заместительная терапия тиреоидными препаратами в этих случаях назначается вовремя, что минимизирует риск развития ГК. Причиной развития ГК у данных пациентов может быть их низкая комплаентность, приводящая к резкому уменьшению суточной дозы, а чаще – прекращению приема тиреоидных гормонов.

Таким образом, наибольшие трудности при диагностике как гипотиреоза, так и ГК встречаются у пожилых пациентов, ранее не наблюдавшихся по поводу патологии ЩЖ и имеющих разнообразную соматическую патологию, маскирующую симптомы гипотиреоза. Острая декомпенсация длительно существующего нелеченого либо неадекватно леченного гипотиреоза, т.е. ГК, развивается под воздействием различных провоцирующих факторов, к наиболее частым из которых относят присоединение инфекционных и воспалительных процессов, охлаждение, травму, хирургические операции, а также прием сильнодействующих медикаментов (наркотики, снотворные, седативные средства и др.).

Развитие ГК происходит постепенно в течение нескольких недель. Нарастают симптомы гипотиреоза: усиливаются слабость и адинамия, прогрессируют сонливость и заторможенность, переходящие в ступор и даже кому,

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> Максимова Ольга Васильевна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии. Тел.: +7(961)640-82-86; e-mail: maks.53@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3294-5717

Чобитько Виктория Григорьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии. ORCID: 0000-0003-4872-2961

<sup>✉</sup> Olga V. Maksimova. E-mail: maks.53@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3294-5717

Viktoriia G. Chobitko. ORCID: 0000-0003-4872-2961

снижается температура тела, наблюдается брадикардия. Замедляется дыхание, нарастают гиперкапния и дыхательный ацидоз, прогрессируют сердечная слабость и артериальная гипотония, что в свою очередь ведет к олигурии, анурии и метаболическому ацидозу [6, 7]. Развивается тяжелая гипоксия мозга, приводящая к нарушению функции жизненно важных центров центральной нервной системы, в результате чего может наступить смерть больного. Тяжесть состояния и жизненный прогноз при ГК в значительной степени определяют нарушения сердечно-сосудистой системы, характеризующиеся развитием гипотиреоидной миокардиодистрофии, приводящей к застойной сердечной недостаточности [6, 8]. Тяжелое, угрожающее жизни осложнение – тампонада сердца вследствие накопления в полости перикарда большого количества муцинозной жидкости. Еще одним угрожающим жизни осложнением ГК является асептический некроз скелетных мышц – рабдомиолиз, результатом которого может стать острая почечная недостаточность [6, 9].

Перечисленные тяжелые осложнения в сочетании с трудностями диагностики ГК, встречающимися у пожилых пациентов, ранее не наблюдавшихся по поводу патологии ЩЖ, способствуют позднему началу лечения и приводят к высокой летальности, достигающей в настоящее время 20–50% случаев [10].

Приводим клиническое наблюдение больной Л. 65 лет, доставленной машиной скорой помощи в ГУЗ ГКБ №8 Саратова. Имелись жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке и в покое, усиливающуюся в горизонтальном положении, слабость, сонливость, зябкость, отеки на лице и ногах, увеличившиеся в последний месяц. Сбор анамнеза затруднен из-за выраженной слабости и снижения памяти. По словам сына пациентки, в течение 10 лет у нее отмечаются слабость, снижение работоспособности, отечность лица, изменение тембра голоса (голос стал более низким, грубым), прибавка массы тела на фоне обычного образа жизни и питания. В последние 2 года присоединились отеки нижних конечностей, одышка сначала при небольшой физической нагрузке, а затем и в покое, женщина спала с приподнятым изголовьем, постоянно зябла. Терапевтом диагностирована артериальная гипертензия (АГ). Как сообщено родственником больной, последние 2 нед она постоянно спала, просыпалась только при активных попытках ее разбудить для приема пищи, с трудом вступала в словесный контакт, жаловалась на постоянную зябкость. Врачом скорой помощи, зарегистрировавшим высокий уровень артериального давления (АД) – 200 и 100 мм рт. ст., пациентка доставлена в терапевтический стационар.

При поступлении состояние больной средней тяжести. Она активна в пределах постели. Выраженная сонливость, из-за которой малодоступна словесному контакту. Зрачки OS=OD, реакция на свет сохранена. Сухожильные рефлексы D=S, ослаблены. Тонус мышц снижен. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Индекс массы тела – 40 кг/м<sup>2</sup>. Голос низкий, грубый. Температура тела – 35,8°C. Кожа плотная, утолщенная, холодная на ощупь, сухая, на конечностях слышимый эпидермис по типу «рыбьей чешуи». Отеки лица, конечностей, передней брюшной стенки. ЩЖ не пальпируется. Волосистой покров на голове редкий. Оволосение в подмышечных областях, лобковой области, нижних конечностях отсутствует. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1 см кнаружи от срединно-ключичной линии. Тоны сердца глухие, акцент II тона над аортой. Пульс – 64 уд/мин, ритмичный. АД – 130 и 80 мм рт. ст.

В нижних отделах легких ослабленное везикулярное дыхание, притупление перкуторного звука до уровня VII ребра. Частота дыхательных движений – 18 в 1 мин, одышка смешанного характера при небольшой физической нагрузке и в покое. Положение в постели с приподнятым изголовьем. Язык отечный, на боковых поверхностях отпечатки зубов. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, притупление перкуторного звука в отлогих частях живота. Печень не пальпируется. У пациентки запоры.

При поступлении в стационар больная осмотрена кардиологом, диагноз: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическая болезнь сердца, АГ 3-й степени, риск 4. Осложнения: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2Б-3 IV функционального класса, двусторонний гидроторакс, асцит, гидроперикард. Назначены внутривенное введение поляризующей смеси объемом 150 мл, мочегонных препаратов, антиагреганты. Через 10 ч пребывания в стационаре произошло дальнейшее угнетение сознания: кома I, АД снизилось до 100/70 мм рт. ст. Пациентка переведена в отделение реанимации, подключена к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

При проведении электрокардиографического и эхокардиографического исследования не получено данных, позволяющих трактовать имеющийся выраженный отечный синдром только как проявление ХСН. Электрокардиография показала, что синусовый ритм – 82 в 1 мин, горизонтальное положение электрической оси сердца, снижение вольтажа всех зубцов, депрессия зубца T. По результатам эхокардиографии отмечены неспецифические дегенеративные изменения атеросклеротического генеза стенок аорты, створок аортального клапана; гипертрофия миокарда левого желудочка; умеренная гипертрофия правого желудочка; фактор выброса 62%. Также обнаружены недостаточность митрального и трикуспидального клапанов от небольшой до умеренной; легочная гипертензия 1-й степени; жидкость в перикарде объемом 150–200 мл. Наличие компенсации кровообращения по большому кругу не оценивалось (пациентка находилась на ИВЛ). Рентгенография грудной клетки определила, что тень сердца значительно расширена в поперечнике, аорта уплотнена, легочный рисунок усилен. Имеются двусторонний гидроторакс, признаки застоя в системе малого круга кровообращения. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости отмечены увеличенные размеры правой доли печени до 182 мм, левой – 86 мм, признаки диффузных изменений паренхимы печени, асцит.

Дальнейший диагностический поиск направили на выяснение причин, вызвавших развитие выраженного отечного синдрома и угнетение сознания. Учитывая жалобы больной и объективные данные, заподозрили длительно существующий декомпенсированный гипотиреоз, возможно, осложнившийся развитием ГК. Данное предположение нашло свое подтверждение в ходе проведенного гормонального обследования, которое выявило наличие первичного гипотиреоза в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита: тиреотропный гормон крови – 52 мкМЕ/мл (референсные значения 0,35–4 мкМЕ/мл), свободный тироксин – 4,1 пмоль/л (референсные значения 9,0–19,5 пмоль/л), АТ к тиреопероксидазе – 1 тыс. ед. (референсные значения до 30 ед.). Диагноз подтвердили результаты ультразвукового исследования ЩЖ: уменьшение объема до 3,6 мл, признаки аутоиммунного повреждения – пониженная эхогенность, неоднородность структуры.

Наличие декомпенсированного гипотиреоза объясняло также имеющиеся у пациентки тяжелые расстройства липидного обмена (холестерин крови – 11,4 ммоль/л,



триглицериды – 2,48 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 7,12 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,06 ммоль/л) и нормохромную анемию (эритроциты – 2,59 млн, гемоглобин – 78 г/л, цветовой показатель – 0,9), поскольку указанные лабораторные изменения являются неотъемлемой составляющей данного заболевания [11], а выраженная дислипидемия, несомненно, способствовала прогрессированию атеросклеротического процесса [12].

Проводимая заместительная терапия левотироксином натрия 200–400 мкг/сут осуществлялась через назогастральный зонд. Пациентка получала глюкокортикоиды, мочегонные, антибактериальные препараты, антиоксиданты, антиагреганты, ноотропы. Осуществлялось парентеральное питание. Через сутки больная пришла в сознание, ориентирована в обстановке, реагирует на окружающие раздражители, понимает обращенную речь. Выраженность отечного синдрома уменьшилась, АД 140/80 мм рт. ст., число сердечных сокращений 68 уд/мин, ритм. По развитию коматозного состояния наладили ИВЛ в режиме гипервентиляции, которая продолжалась в течение 39 сут, поскольку и после восстановления сознания отсутствовала самостоятельная дыхательная деятельность больной.

На фоне применения препаратов тиреоидных гормонов и проведения противоотечной терапии на 40-е сутки восстановилось самостоятельное дыхание, что позволило трактовать имевшееся угнетение дыхательной деятельности как проявление ГК. Другие причины нарушения дыхательной функции, а именно острое нарушение мозгового кровообращения, миастенический криз, органическое поражение головного мозга, нейроинфекция в процессе обследования исключили. По данным компьютерной томографии головного мозга выявлены кистозно-глиозные изменения левого полушария головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии, элементы выраженной субатрофии вещества головного мозга. Электромиография показала снижение скорости проведения нервного импульса по сенсорным и моторным волокнам периферических нервов. Дуплексное сканирование транскраниальных артерий и вен обнаружило признаки легкого спазма средних, передних, задних мозговых артерий, позвоночных артерий, основной артерии. Также признаки умеренной венозной дисциркуляции в базальных, позвоночных венах, большой мозговой вене. Триплексное сканирование магистральных артерий головы на экстракраниальном уровне выявило стеноз: правой общей сонной артерии (СА) в области бифуркации 15–20% гиперэхогенной атеросклеротической бляшкой; внутренней СА в бульбусе 25–30% гиперэхогенной атеросклеротической бляшкой; левой общей СА в области бифуркации 15–20%; левой внутренней СА в устье 30–35% гиперэхогенной атеросклеротической бляшкой. Признаков нарушения кровотока в артериях не зарегистрировано. Консультация окулиста: гипертоническая ангиопатия сетчатки обоих глаз, поля зрения в норме. Консультация невролога: двигательные функции в конечностях сохранены, мышечная сила S=D снижена, рефлекторная активность S=D уменьшена, патологических знаков, менингеальных симптомов нет, кистевая миастеническая проба отрицательная.

Таким образом, результаты проведенного клинико-инструментального обследования не выявили органических поражений центральной и периферической нервной системы.

Внимание также привлекали изменения в биохимическом анализе крови, а именно повышенный уровень мо-

чевины (10,96 ммоль/л) и креатинина (300 ммоль/л), что в сочетании с обнаруженным повышенным уровнем креатининфосфокиназы – 707 ед/л (референсные значения 25–175 ед/л), креатининкиназы – 240 ед/л (референсные значения 0–190 ед/л) и щелочной фосфатазы – 254,5 ед/л (референсные значения 0–177 ед/л) позволило заподозрить асептический некроз скелетных мышц с развитием рабдомиолиза. Последний, как известно, может встречаться при ГК, приводить к накоплению азотистых соединений в крови и формированию почечной недостаточности, что и зарегистрировано у пациентки. Согласно литературным данным [6], рабдомиолиз способствует развитию метаболического ацидоза, гиповентиляции альвеол, гиперкапнии, гипоксии тканей, в том числе головного мозга, приводящих к угнетению деятельности дыхательного центра. Дополнительными, усугубляющими гипоксию факторами у больной, по всей вероятности, являлись выраженное ожирение, длительная неконтролируемая АГ, СН, плевральный выпот, а также собственные декомпенсированному гипотиреозу отечность слизистых оболочек дыхательных путей. На фоне проведенной заместительной терапии гипотиреоза перечисленные лабораторные показатели нормализовались.

После восстановления самостоятельной дыхательной деятельности пациентку перевели в общее отделение. За время пребывания в стационаре на фоне проводимой терапии практически исчезли отеки, восстановилось самостоятельное дыхание, гемодинамические показатели, больная активна в пределах палаты, нормализовался уровень свободного тироксина в крови (14,0 пмоль/л), значительно уменьшился уровень тиреотропного гормона (12 мкМЕ/мл).

Пациентку выписали на амбулаторное лечение с диагнозом: первичный гипотиреоз тяжелой формы в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, стадия длительной декомпенсации; ишемическая болезнь сердца, атеросклероз аорты, коронарных, сонных артерий, АГ 3-й степени, риск 4. Дислипидемия. Осложнения. ГК. Дыхательная недостаточность 3-й степени. Угнетение дыхательного центра, ИВЛ, трахеостомия. Дисметаболическая миокардиодистрофия гипотиреоидного, гипертонического генеза. ХСН 2Б-3 IV функционального класса. Гидроперикард, двусторонний гидроторакс, асцит. Хроническая ишемия головного мозга смешанного генеза. Рабдомиолиз гипотиреоидного генеза. Транзиторное нарушение функции почек. Анемия средней степени. Сопутствующие заболевания. Экзогенно-конституциональное ожирение 3-й степени.

## Заключение

Таким образом, наличие у пациентки своевременно не диагностированного первичного гипотиреоза, сформировавшегося в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, привело к развитию тяжелого, угрожающего жизни осложнения – ГК с угнетением дыхательного центра, дисметаболической миокардиопатией и почечной недостаточностью, обусловленной рабдомиолизом. Доминирующие в клинической картине у пациентки с предшествующей патологией сердечно-сосудистой системы выраженного отечного синдрома первоначально направило диагностический поиск в сторону кардиальной патологии, что замедлило постановку диагноза гипотиреоза. Дополнительных факторов, спровоцировавших у пациентки ГК, выявить не удалось. Скринингу на гипотиреоз в первую очередь подлежат больные старших возрастных групп с отечным синдромом, дислипидемией. Своевременная диагностика и регулярно проводимая заместительная терапия гипотиреоза

профилактируют развитие ГК. Цель настоящей публикации – привлечь внимание клиницистов к ГК как редко встречающемуся, однако сопровождающемуся высокой летальностью осложнению гипотиреоза.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### Список сокращений

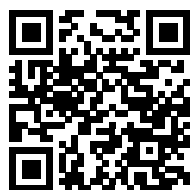
АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ГК – гипотиреодная кома  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких

СА – сонная артерия  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЩЖ – щитовидная железа

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Петунина Н.А. Гипотиреодная кома. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; с. 528-33 [Petunina NA. Myxedema coma. Endocrinology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; p. 528-33 (in Russian)].
- Петунина Н.А. Гипотиреодная кома. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; с. 568-74 [Petunina NA. Myxedema coma. Endocrinology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2012; p. 568-74 (in Russian)].
- Мкрутмян А.М., Нелаева А.А. Неотложная эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Mkrtyumyan AM, Nelaeva AA. Emergency endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
- Sethi PI, Kamal MI, Verma SI, Bhatia P. Undiagnosed myxedema coma: Rare but life-threatening. *Saudi J Anaesth.* 2018;12(1):173-74. DOI:10.4103/1658-354x.222365
- Milkau M, Sayk F. Thyreotoxische Krise und Myxödemkoma. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2018;143(06):397-405. DOI:10.1055/s-0043-111728
- Лукьянчиков В.С. Эндокринные комы и кризы. М.: Академический Проект, 2013 [Lukyanchikov VS. Endocrine coma and crises. Moscow: Publishing House Academic Project, 2013 (in Russian)].
- Orlova M, Rodionova T. Functional state of kidneys in patients with clinical manifestations of hypothyroidism. *Russian Open Medical Journal.* 2013;2(2):0204. DOI:10.15275/rusomj.2013.0204
- Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Огнева Н.А., Мазурина Н.В. Нарушения функции щитовидной железы и сердечно-сосудистая система. *Клиническая и экспериментальная тиреодология.* 2010;6(1):12 [Troshina EA, Yukina MJu, Ogneva NA, Mazurina NV. Thyroid function disorders and cardiovascular system. *Clinical and experimental thyroidology.* 2010;(6)1:12 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket20106112-19
- Петров А.В., Луговая Л.А., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Не диагностированный гипотиреоз – фактор риска возникновения рабдомиолиза при терапии статинами. *Клиническая и экспериментальная тиреодология.* 2014;10(4):26-33 [Petrov AV, Lugovaya LA, Strongin LG, Nekrasova TA. Undiagnosed hypothyroidism fs risk factor of statin-induced rhabdomyolysis *Clinical and experimental thyroidology.* 2015;10(4):26-33 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket2014426-33
- Ono Y, Ono S, Yasunaga H, et al. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol.* 2017;27(3):117-22. DOI:10.1016/j.je.2016.04.002
- Долбин И.В., Екимовских А.Ю. Гипотиреоз и ишемическая болезнь сердца: современное состояние проблемы. *Медицинский Альманах.* 2016;4(44):121-6 [Dolbin IV, Ekimovskikh AIU. Hypothyroidism and ischemic cardiac disease: modern condition of the issue. *Meditsinskii Almanakh.* 2016;4(44):121-6 (in Russian)].
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения. *Клиническая и экспериментальная тиреодология.* 2011;7(4):27-31 [Petunina NA, Truhina LV, Martirosian NS, Thyroid dysfunction and hematopoietic system. *Clinical and experimental thyroidology.* 2011;7(4):27-31 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket2011742

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.03.2019



OMNIDOCTOR.RU



# Первичный гиперпаратиреоз и дефицит витамина D

Г.Е. Рунова, О.О. Голоунина<sup>✉</sup>, И.В. Глинкина, В.В. Фадеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – третье по распространенности эндокринное заболевание после сахарного диабета и патологии щитовидной железы. Последние эпидемиологические и экспериментальные данные показали, что длительное сохранение низкого уровня витамина D в крови может приводить к развитию гиперпластических процессов в клетках околощитовидных желез с последующей автономной продукцией паратиреоидного гормона. При ПГПТ недостаточность или дефицит витамина D, по разным источникам, встречается с частотой 53–77% случаев. Анализ данных литературы свидетельствует о более тяжелом течении заболевания у больных с сопутствующим дефицитом витамина D. Обсуждается целесообразность предоперационной оценки уровня витамина D у всех пациентов с ПГПТ с целью минимизации риска развития гипокальциемии после паратиреоидэктомии. В обзорной статье рассматриваются вопросы взаимосвязи между недостаточностью/дефицитом витамина D и ПГПТ, возможные методы коррекции дефицита витамина D при ПГПТ. Представлены молекулярные и клеточные механизмы возникновения патологических процессов в околощитовидных железах в условиях низкого уровня витамина D.

**Ключевые слова:** витамин D, первичный гиперпаратиреоз, околощитовидные железы, 25-гидроксиколекальциферол, фосфорно-кальциевый обмен

**Для цитирования:** Рунова Г.Е., Голоунина О.О., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Первичный гиперпаратиреоз и дефицит витамина D. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1221–1226. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201081

REVIEW

## Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency

Gyuzel E. Runova, Olga O. Golounina<sup>✉</sup>, Irina V. Glinkina, Valentin V. Fadeev

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

## Abstract

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most common endocrine disease after diabetes mellitus and thyroid pathology. Recent epidemiological and experimental data have shown that long-term maintenance of low vitamin D levels in the blood can lead to the development of hyperplastic processes in the cells of the parathyroid glands, followed by autonomous production of parathyroid hormone. In PHPT vitamin D insufficiency or deficiency according to various sources occurs with a frequency of 53–77% of cases. The literature review indicates more severe disease in patients with concomitant vitamin D deficiency. The expediency of preoperative assessment of vitamin D levels in all patients with PHPT in order to minimize the risk of hypocalcemia after parathyroidectomy is discussed. This article presents the relationship between vitamin D deficiency and PHPT, as well as possible methods for correcting vitamin D deficiency in PHPT. Molecular and cellular mechanisms of the occurrence of pathological processes in the parathyroid glands under conditions of low vitamin D levels are presented.

**Keywords:** vitamin D, primary hyperparathyroidism, parathyroid glands, 25-hydroxycholecalciferol, calcium and phosphorus metabolism

**For citation:** Runova GE, Golounina OO, Glinkina IV, Fadeev VV. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (10): 1221–1226. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201081

## Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – распространенное эндокринное заболевание, характеризующееся гиперкальциемией и автономной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ). Отсутствие крупных многоцентровых исследований приводит к значительным колебаниям эпидемиологических данных. Распространенность ПГПТ, по разным источникам, составляет около 1%, среди лиц старше 50 лет – 2%. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:3. Ежегодная заболеваемость варьирует от 0,4 до 18,8 случая на 10 тыс. человек [1].

Уровень витамина D не отражает непосредственно функцию околощитовидных желез (ОЩЖ), однако является важным показателем при оценке фосфорно-кальциевого обмена, поскольку дефицит этого витамина приводит к компенсаторному повышению ПТГ, а высокая концентрация в редких случаях может вызвать гиперкальциемию. Для оценки ста-

туса витамина D рекомендовано определение сывороточной концентрации 25-гидроксиколекальциферола – 25(OH)D, который отражает суммарное количество витамина D, производимого в коже и получаемого из продуктов питания и пищевых добавок, а также характеризуется довольно длительным периодом полураспада в крови – около 15 дней [2, 3]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [4] адекватным считается уровень витамина D [25(OH)D] >30 нг/мл (75 нмоль/л), в то время как его уровень в диапазоне 21–30 нг/мл (50–75 нмоль/л) расценивается как недостаточность, а уровень <20 нг/мл (50 нмоль/л) – как дефицит.

Распространенность недостаточности и дефицита витамина D во всем мире варьирует от 50 до 80%. Низкий уровень 25(OH)D при ПГПТ встречается чаще, чем в общей популяции. При этом имеется значительная географическая вариабельность дефицита витамина D при ПГПТ.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Голоунина Ольга Олеговна – студентка 4-го курса ЦИОП «Международная школа «Медицина будущего». Тел.: +7(910)404-15-63; e-mail: olga.golounina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2320-1051

Рунова Гюзель Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии №1. ORCID: 0000-0003-2144-8595

Глинкина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии №1. ORCID: 0000-0001-8505-5526

Фадеев Валентин Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Клиники эндокринологии, зав. каф. эндокринологии №1. ORCID: 0000-0002-3026-6315

<sup>✉</sup>Olga O. Golounina. E-mail: olga.golounina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2320-1051

Gyuzel E. Runova. ORCID: 0000-0003-2144-8595

Irina V. Glinkina. ORCID: 0000-0001-8505-5526

Valentin V. Fadeev. ORCID: 0000-0002-3026-6315

В настоящее время у пациентов с этим заболеванием в западных странах средний уровень витамина D выше, а распространенность его дефицита значимо меньше [5]. Напротив, в Индии, странах Ближнего Востока, Азии и других развивающихся странах наблюдается выраженный дефицит витамина D наряду с тяжелым и симптоматическим ПГПТ [6–8].

Преобладание бессимптомных форм ПГПТ традиционно считается следствием внедрения в клиническую практику рутинного исследования кальция крови, которое значительно повлияло на более раннее выявление ПГПТ. Также можно предположить, что изменения в клинической картине ПГПТ за последние 40 лет, появление большого количества случаев субклинического и бессимптомного ПГПТ обусловлены тенденцией к уменьшению распространенности дефицита витамина D за счет обогащения им продуктов питания. Подтверждение этой гипотезы можно найти в ряде работ, где при сравнении различных когорт пациентов показано, что среди позже набранных больных с более высоким уровнем витамина D проявления ПГПТ значительно менее выражены [5, 9].

### Витамин D и ПГПТ: есть ли взаимосвязь?

При ПГПТ недостаточность (или дефицит) витамина D, по разным данным, встречается с частотой 53–77% случаев. J. Norman [10] в своем исследовании с участием 10 тыс. пациентов с подтвержденным диагнозом ПГПТ проанализировал концентрацию кальция в сыворотке крови, ПТГ и 25(OH)D. В проведенном исследовании среднее содержание кальция в сыворотке крови составило  $10,9 \pm 0,6$  мг/дл, средняя концентрация ПТГ –  $105,8 \pm 48$  пг/мл, средний уровень витамина D –  $22,4 \pm 9$  нг/мл. Выраженность дефицита витамина D коррелировала с тяжестью течения гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде.

В нескольких исследованиях оценивалась взаимосвязь между выраженностью дефицита витамина D и тяжестью ПГПТ [11–13]. S. Silverberg [14] на основании полученных данных сделала вывод о том, что независимо от клинической картины ПГПТ наиболее тяжелое течение заболевания отмечается у больных с сопутствующим дефицитом витамина D. Кроме того, пациенты с дефицитом витамина D имеют высокий риск гипокальциемии («синдром голодных костей») после паратиреоидэктомии, что дополнительно подчеркивает целесообразность предоперационной оценки уровня витамина D у всех больных ПГПТ с последующей его коррекцией при необходимости.

Аналогичные результаты были получены в исследовании С.Н. Пампутиса и соавт. [15]. У пациентов с недостаточностью или дефицитом витамина D в раннем послеоперационном периоде была сильнее выражена гипокальциемия: среднее содержание ионизированного кальция ( $Ca^{2+}$ )  $0,85 \pm 0,03$  ммоль/л (референсный диапазон 1,05–1,23 ммоль/л) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем витамина D (среднее содержание –  $1,01 \pm 0,03$  ммоль/л).

При этом в работе M. Walker и соавт. [12] продемонстрировано, что показатель ПТГ не отличался у пациентов с уровнем витамина D в диапазоне 20–29 нг/мл и  $\geq 30$  нг/мл и был значимо выше в группе больных с уровнем витамина D  $< 20$  нг/мл.

Особый интерес представляет нормокальциемический вариант ПГПТ (нПГПТ), характеризующийся стойко нормальными значениями общего и  $Ca^{2+}$  в сыворотке крови (в том числе при повторных определениях) в сочетании с высоким уровнем ПТГ при отсутствии причин вторичного гиперпаратиреоза. Его распространенность, по разным данным, составляет от 0,4 до 16,7% [16–19]. Естественное

течение нПГПТ недостаточно изучено, однако предполагается, что нПГПТ представляет собой ранний вариант манифестной формы ПГПТ с последующим прогрессированием заболевания и развитием гиперкальциемии [20–22].

При этом необходимо помнить, что низкий уровень 25(OH)D (особенно выраженный дефицит) может маскировать гиперкальциемию при ПГПТ. В одном из исследований с участием 106 пациентов с ПГПТ средний уровень  $Ca^{2+}$  в крови был выше нормы [средние значения  $1,26 \pm 0,02$  ммоль/л (референсный диапазон 1,05–1,23 ммоль/л)] у пациентов с содержанием витамина D в пределах референсного диапазона, тогда как нормокальциемия (средние значения  $1,11 \pm 0,05$  ммоль/л) отмечалась у пациентов с недостаточностью/дефицитом витамина D [15].

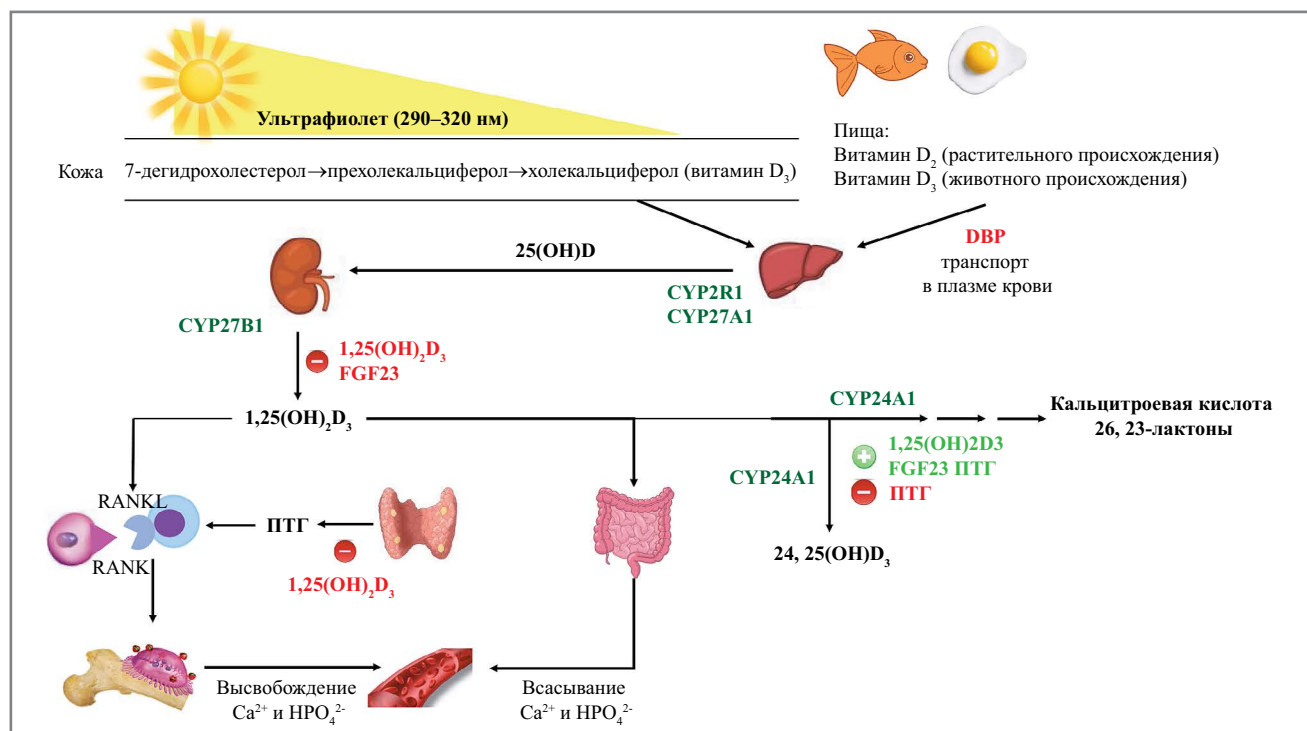
Точные механизмы, связывающие ПГПТ и витамин D, неизвестны. ПТГ может увеличивать конверсию 25(OH)D в  $1,25(OH)_2D$  (1,25-дигидроксихолекальциферол D) за счет активации почечного фермента  $1\alpha$ -гидроксилазы. Однако, учитывая то, что уровень 25(OH)D практически в 1 тыс. раз превосходит уровень  $1,25(OH)_2D$ , данным фактом нельзя полностью объяснить широкую распространенность дефицита витамина D при ПГПТ. При этом необходимо признать, что повышение уровня  $1,25(OH)_2D$  при ПГПТ может снижать продукцию витамина D в коже и печени. Период полураспада 25(OH)D при ПГПТ также может уменьшаться за счет его быстрой инактивации в печени [23]. В рамках неподтвержденной гипотезы можно предположить, что длительный дефицит витамина D может провоцировать развитие гиперплазии ОЩЖ и последующую автономную продукцию ПТГ.

### Роль нарушений механизмов пролиферации и апоптоза в патогенезе ПГПТ в условиях дефицита витамина D

Метаболизм витамина D в организме (рис. 1) по механизму отрицательной обратной связи регулируется кальцитриолом [ $1,25(OH)_2D_3$ ] посредством индукции митохондриального белка 24-гидроксилазы (CYP24A1), инициирующего распад  $1,25(OH)_2D_3$  [24], а также ингибирования транскрипции  $1\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) в почках [25]. Кроме того, метаболизм витамина D находится под контролем ПТГ и фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor 23 – FGF23), играющих важную роль в поддержании гомеостаза кальция и фосфора в организме [26, 27].

Низкие уровни витамина D или его активного метаболита кальцитриола давно рассматриваются в качестве одной из причин усиленной клеточной трансформации клеток ОЩЖ. В нескольких исследованиях был отмечен антипролиферативный и пролиферирующий эффект кальцитриола в отношении влияния на ОЩЖ [28]. Антипролиферативное действие D-гормона опосредовано несколькими механизмами, включая регулирование жизненного цикла клетки, факторов роста и сигнальных путей (рис. 2).

В норме кальцитриол увеличивает экспрессию белка 3, связывающего инсулиноподобный фактор роста – ИФР (insulin-like growth factor-binding protein 3) и ингибитора циклинзависимых киназ (CDK inhibitor protein – CDKI) p21 и p27, прерывающих сигнал активации трансформирующего фактора роста  $\alpha$  (transforming growth factor- $\alpha$  – TGF- $\alpha$ ) и его рецептора, а также рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR, ErbB-1). Кроме того, подавление экспрессии циклинзависимой киназы 2 (cyclin-dependent kinase 2 – CDK2) D-гормоном приводит к ингибированию ИФР-1 и ИФР-2, стимулирующих пролиферацию, дифференцировку и поддержание функции дифференцированных клеток [28].



**Рис. 1. Регуляция синтеза и метаболизма витамина D в организме и его активные формы.**

*Примечание.* DBP – витамин D-связывающий белок, RANK – рецептор ядерного фактора NF-κB, RANKL – лиганд рецептора ядерного фактора NF-κB.

**Fig. 1. Regulation of vitamin D synthesis and metabolism and its active forms.**

Кальцитриол влияет на канонический Wnt/β-катенин-сигнальный путь, снижая образование комплекса β-катенин/транскрипционный фактор 4 (β-catenin/transcription factor 4 – β-catenin/TCF-4) и увеличивая экспрессию Dickkopf-1 (DKK-1) – растворимого ингибитора сигнального пути Wnt [29, 30]. Витамин D также активирует транскрипционные факторы forkhead box O3/4 (FOXO3/4), негативно влияющие на пролиферацию клеток через CDK1 p21 и CDK1 p27, циклины D1–D3 [31], индуцирует экспрессию TGF-β и его рецепторов, приводя к ингибированию клеточного роста (см. рис. 2) [32].

D-гормон контролирует апоптоз, оказывая влияние на антиапоптотические белки семейства Bcl-2 и Bcl-xl и проапоптотические белки Bax, Bak, Bad [33], G0/G1 switch 2, DAP-3 (death-associated protein), FADD (FAS-associated death domain) и каспазы, ингибируя АКТ-опосредованный антиапоптотический сигнальный путь, увеличивая экспрессию гомолога фосфатазы и тензина (phosphatase and tensin homolog – PTEN) [34]. Кроме того, апоптоз может запускаться через эндоплазматический ретикулум, который в норме участвует в регуляции синтеза белков и поддержании внутриклеточного гомеостаза кальция. Повышение цитозольной концентрации Ca<sup>2+</sup> приводит к активации Ca<sup>2+</sup>-зависимых цитозольных протеаз, таких как μ-кальпаин и каспаза 12 [35].

В условиях дефицита витамина D снижается синтез кальцитриола, нарушаются баланс ростовых факторов и ингибиторов клеточного цикла, регуляция ряда белковых факторов, участвующих в апоптозе клеток, увеличивается экспрессия TGF-α и EGFR, вызывая гиперплазию клеток ОЦЖ [36]. Развитие гиперплазии, в свою очередь, может не только приводить к увеличению объема ОЦЖ, но и менять свойства самой железы, нарушая нормальную продукцию и секрецию ПТГ. В небольших работах исследователей из Индии и Турции продемонстрирована зависимость между

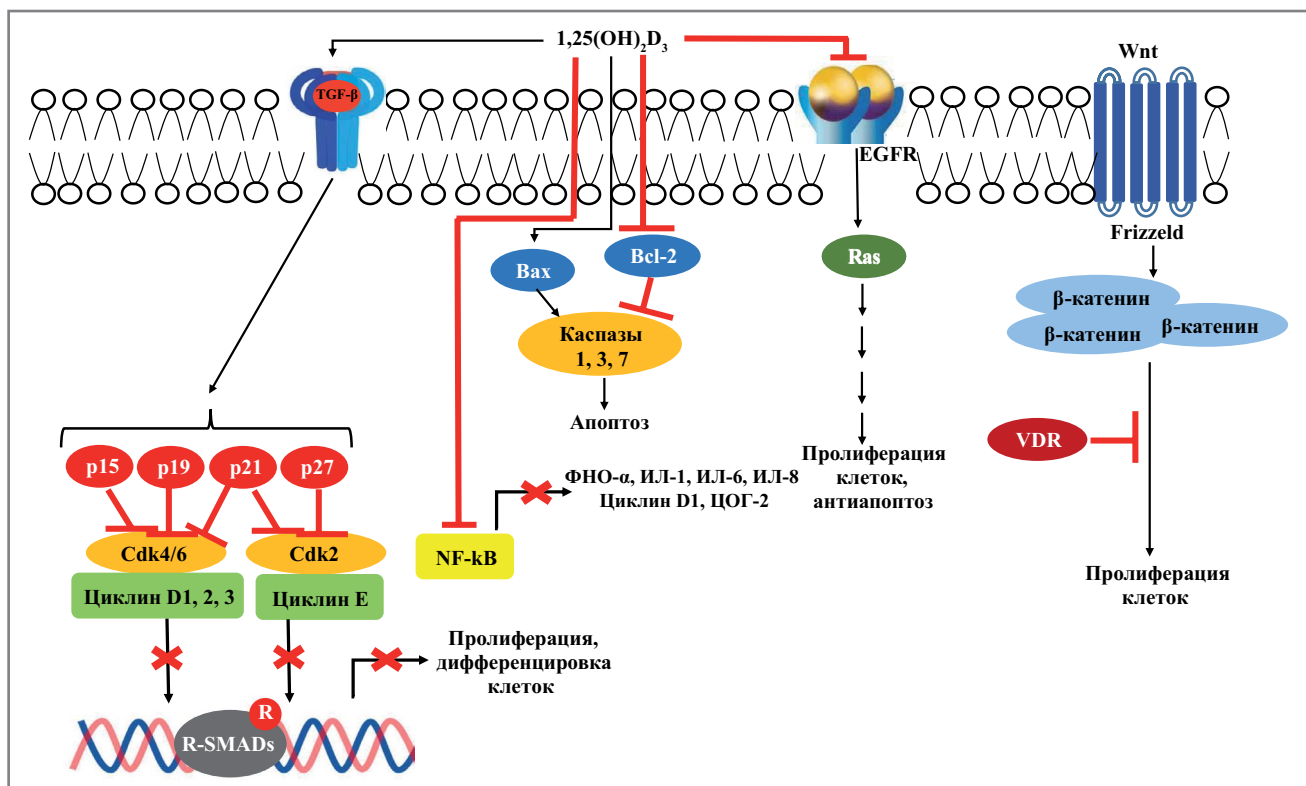
уровнем витамина D и размером аденомы при ПГПТ [8, 13]. В то же время в аналогичных исследованиях, выполненных в Дании, подобной ассоциации получено не было [37].

Исследование С. Battista и соавт. [38] показало, что доброкачественные опухоли ОЦЖ с автономной секрецией ПТГ развиваются в гиперплазированных железах, как правило, через несколько лет. Первоначальный поликлональный рост клеток сменяется моноклональным ростом с более агрессивно пролиферирующими клетками и развитием аденоматозных изменений в самой железе [39].

### **Влияние дефицита витамина D на клиническую картину ПГПТ**

Имеются противоречивые данные, касающиеся влияния дефицита витамина D на минеральную плотность кости (МПК) и микроархитектонику костной ткани. В работе Н. Yamashita и соавт. [40] влияние низкого уровня витамина D на МПК не выявлено вне зависимости от области исследования. В других исследованиях продемонстрировано негативное влияние дефицита витамина D и сопутствующего повышения ПТГ преимущественно на кортикальную костную ткань [41–44]. В тех же работах показана относительная сохранность трабекулярной кости при ПГПТ и дефиците витамина D. При использовании периферической компьютерной томографии высокого разрешения, позволяющей отдельно оценивать трабекулярную и кортикальную кость в области большеберцовой и лучевой кости, отмечены небольшие различия в общей объемной костной плотности и порозности кортикальной пластины при ПГПТ у пациентов с уровнем витамина D <30 нг/мл и ≥30 нг/мл [44]. По данным количественной компьютерной томографии продемонстрированы увеличение объемной костной плотности в поясничном отделе позвоночника и отсутствие различий в трабекулярном костном индексе у больных с уровнем витамина D <30 нг/мл





**Рис. 2.** 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-индуцированные сигнальные пути, участвующие в регуляции клеточной пролиферации и апоптозе.

*Примечание.* ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ИЛ – интерлейкин, ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2, NF-κB – ядерный транскрипционный фактор κB, Ras – мембраносвязанные белки, участвующие в передаче сигнала, Frizzled – семейство G-белковых рецепторов, VDR (vitamin D receptor) – рецептор витамина D.

**Fig. 2.** 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-induced signaling pathways involved in the regulation of cell proliferation and apoptosis.

и ≥30 нг/мл [45], что может быть объяснено потенциальными анаболическими эффектами более высоких значений ПТГ при недостаточности 25(OH)D. Также можно предположить, что степень вовлечения МПК зависит от выраженности и длительности дефицита витамина D.

Судить о риске переломов при ПГПТ и сопутствующей недостаточности витамина D затруднительно, так как подобные заключения требуют выполнения исследований с достаточным размером выборки. В работах M. Walker и соавт. [12], G. Viscica и соавт. [42] различий в частоте переломов выявлено не было. Согласно тем же работам [12, 42] дефицит витамина D при ПГПТ не увеличивает риск развития нефролитиаза.

Лишь в одной работе продемонстрировано увеличение массы миокарда левого желудочка у пациентов с дефицитом витамина D [46], в то время как результаты имеющихся перекрестных и продольных исследований не показали влияния дефицита витамина D, а также его восполнения на выраженность как сердечно-сосудистых, так и нейропсихических симптомов [47–52].

**Влияние дефицита витамина D при ПГПТ на информативность визуализации ОШЖ**

E. Kandil и соавт. [53] предположили, что у пациентов с ПГПТ и уровнем витамина D <25 нг/мл имеется большая вероятность получения положительных результатов скintiграфии. Однако в относительно недавней работе, выполненной в Италии, напротив, не получено данных, свидетельствующих о влиянии низкого уровня витамина D (<20 нг/мл) на результаты ультразвукового исследования и скintiграфию с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ [41].

**Возмещение дефицита и недостаточности витамина D при ПГПТ**

В международных клинических рекомендациях по бессимптомному ПГПТ [54] сообщается о необходимости исследования уровня витамина D и достижения уровня >20 нг/мл перед принятием решения о тактике лечения заболевания и необходимости выполнения оперативного вмешательства (рекомендация имеет низкий уровень доказательности). Речь идет о назначении колекальциферола в дозе 600–1000 МЕ.

При манифестном ПГПТ и дефиците 25(OH)D необходимость назначения колекальциферола не так очевидна, учитывая недостаточное количество имеющихся данных и потенциальный риск усугубления гиперкальциемии. Опубликованные работы, как правило, имеют небольшую выборку, являются неконтролируемыми; кроме того, в них не представлено неоспоримых доказательств преимущества восстановления уровня витамина D, за исключением влияния на ПТГ.

В систематическом обзоре и метаанализе, включившем 10 наблюдательных исследований, проанализированы безопасность и целесообразность назначения колекальциферола в различных дозах (от 480 МЕ 1 раз в день до 50 000 МЕ 2 раза в неделю) при ПГПТ [55]. Назначение колекальциферола сопровождалось повышением уровня 25(OH)D, снижением ПТГ и отсутствием динамики кальция крови. Частота выраженной гиперкальциемии (>12 мг/дл) составила 2,2%. Только в 3 из 10 работ оценивалась суточная экскреция кальция, которая также не изменилась.

В рандомизированном клиническом исследовании, где назначался колекальциферол 2800 МЕ 1 раз в день на про-

тяжении 52 нед (26 нед до и 26 нед после паратиреоидэктомии), получено увеличение 25(OH)D с 50 до 94 нмоль/л в группе лечения и снижение с 57 до 52 нмоль/л в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). В группе витамина D по сравнению с плацебо отмечено снижение ПТГ на 17% до проведения паратиреоидэктомии ( $p = 0,01$ ), увеличение МПК поясничного отдела позвоночника на 2,5% ( $p = 0,01$ ) и уменьшения показателей маркера костной резорбции  $\beta$ -crossLaps на 22% ( $p < 0,005$ ). Трабекулярный костный индекс не изменился на фоне терапии, но улучшился после выполнения паратиреоидэктомии. После операции уровень ПТГ оставался ниже в группе колекальциферола по сравнению с группой плацебо ( $p = 0,04$ ). Показатели кальция плазмы крови и мочи не отличались между группами [56].

Таким образом, большинство имеющихся на сегодняшний день работ свидетельствует о безопасности назначения колекальциферола при манифестном ПГПТ. Учитывая недостаточное количество проспективных исследований в данной области, целесообразно использовать умеренные дозы колекальциферола и контролировать кальций крови и мочи при возмещении дефицита витамина D.

## Заключение

Проблема дефицита витамина D в настоящее время приобретает особое значение. Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям низкие уровни 25(OH)D выявляются в среднем у 80% лиц в общей популяции. Современные данные о метаболизме и биологических эффектах витамина D способствуют пониманию того, что его дефицит является фактором риска развития многих заболеваний, в том числе гиперпаратиреоза.

Неоднократно подтверждено, что ПГПТ часто ассоциирован с недостатком или дефицитом витамина D. Сопутствующий дефицит витамина D может приводить к более выраженному повышению ПТГ и усугублять клиническую картину ПГПТ, прежде всего за счет снижения МПК. Назначение умеренных доз колекальциферола при ПГПТ оправдано с позиции снижения ПТГ и профилактики послеоперационной гипокальциемии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Список сокращений

МПК – минеральная плотность кости  
нПГПТ – нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз  
ОЩЖ – околощитовидные железы  
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

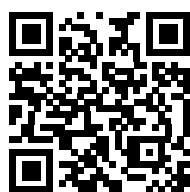
ПТГ – паратиреоидный гормон  
25(OH)D – 25-гидроксиколекальциферол  
1,25(OH)<sub>2</sub>D – 1,25-дигидроксиколекальциферол D  
Ca<sup>2+</sup> – ионизированный кальций

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(6):40-77 [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40-77 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662640-77
2. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press, 2011.
3. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предупреждения. *Ожирение и метаболизм*. 2012;9(2):33-42 [Plesheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and misconceptions. *Obesity and Metabolism*. 2012;9(2):33-42 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet2012233-42
4. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-84 [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84 (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201662460-84
5. Walker MD, Cong E, Lee JA, et al. Low vitamin D levels have become less common in primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2015;26(12):2837-43. DOI:10.1007/s00198-015-3199-6
6. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3580-94. DOI:10.1210/jc.2014-1415
7. Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: A tale of two cities – New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med*. 2000;45(2):158-65.
8. Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: A global perspective. *J Bone Miner Res*. 2002;17(2):75-80.
9. Jha S, Jayaraman M, Jha A, et al. Primary hyperparathyroidism: A changing scenario in India. *Indian J of Endocrinol Metab*. 2016;20(1):80-3. DOI:10.4103/2230-8210.172237
10. Norman J. Increased calcium intake may reduce risk of primary hyperparathyroidism. *BMI*. 2012;345:e6646. DOI:10.1136/bmj.e6646
11. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1999;107(6):561-7. DOI:10.1016/s0002-9343(99)00294-6
12. Walker MD, Cong E, Lee JA, et al. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3443-51. DOI:10.1210/jc.2015-2022
13. Özbey N, Erbil Y, Ademoğlu E, et al. Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006;30(3):321-6. DOI:10.1007/s00268-005-0239-y
14. Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2007;22(2):100-4. DOI:10.1359/jbmr.07s202
15. Пампутис С.Н., Александров Ю.К., Лопатникова Е.Н. Значение витамина D в диагностике и лечении гиперпаратиреоза. *Альманах клинической медицины*. 2014;32:56-60 [Pamputis SN, Alexandrov YuK, Lopatnikova EN. Vitamin D value in diagnosis and treatment of hyperparathyroidism. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;32:56-60 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2014-32-56-60
16. Kontogeorgos G, Trimpou P, Laine CM, et al. Normocalcaemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism – high prevalence and low morbidity in the general population: A long-term follow-up study, the WHO MONICA project, Gothenburg, Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(2):277-84. DOI:10.1111/cen.12819
17. Salcuni AS, Battista C, Pugliese F, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: an update. *Minerva Endocrinol*. 2020;26. DOI:10.23736/S0391-1977.20.03215-0
18. Schini M, Jacques RM, Oakes E, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Study of its prevalence and natural history. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):1171-86. DOI:10.1210/clinem/dgaa084
19. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic hyperparathyroidism: A heterogeneous disorder often misdiagnosed? *JBMR Plus*. 2020;4(8):e10391. DOI:10.1002/jbmr.4.10391
20. Babwah F, Buch HN. Normocalcaemic primary hyperparathyroidism: A pragmatic approach. *J Clin Pathol*. 2018;71(4):291-7. DOI:10.1136/jclinpath-2017-204455

21. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(6):413-21. DOI:10.1097/MED.000000000000198
22. Cusano NE, Cipriani C, Bilezikian JP. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):837-45. DOI:10.1016/j.beem.2018.09.009
23. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine.* 2017;55(1):3-5. DOI:10.1007/s12020-016-1169-1
24. Jenkinson C. The vitamin D metabolome: An update on analysis and function. *Cell Biochem Funct.* 2019;37(6):408-23. DOI:10.1002/cbf.3421
25. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):531-41. DOI:10.1016/j.beem.2011.05.003
26. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61(1):91-104. DOI:10.1146/annurev.med.051308.111339
27. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr Physiol.* 2016;6(2):561-601. DOI:10.1002/cphy.c140071
28. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl. 2):116-24. DOI:10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x
29. Pendás-Franco N, García JM, Peña C, et al. DICKKOPF-4 is induced by TCF/β-catenin and upregulated in human colon cancer, promotes tumour cell invasion and angiogenesis and is repressed by 1α,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Oncogene.* 2008;27(32):4467-77. DOI:10.1038/onc.2008.88
30. Groschel C, Aggarwal A, Tennakoon S, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the Wnt pathway in non-malignant colonic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;155:224-30. DOI:10.1016/j.jsbmb.2015.02.011
31. An BS, Tavera-Mendoza LE, Dimitrov V, et al. Stimulation of Sirt1-regulated FoxO protein function by the ligand-bound vitamin D receptor. *Mol Cell Biol.* 2010;30(20):4890-900. DOI:10.1128/MCB.00180-10
32. Chen A, Davis BH, Sitrin MD, et al. Transforming growth factor-β1 signaling contributes to Caco-2 cell growth inhibition induced by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283(4):864-74. DOI:10.1152/ajpgi.00524.2001
33. Bhoora S, Pather Y, Marais S, Punchoo R. Cholecalciferol inhibits cell growth and induces apoptosis in the CaSki cell line. *Med Sci (Basel).* 2020;8(1):12. DOI:10.3390/medsci8010012
34. Bhoora S, Punchoo R. Policing cancer: Vitamin D arrests the cell cycle. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9296. DOI:10.3390/ijms21239296
35. Sergeev IN. Vitamin D and cellular Ca<sup>2+</sup> signaling in breast cancer. *Anticancer Res.* 2012;32(1):299-302.
36. Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene: Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Biol Chem.* 2002;277(33):30337-50. DOI:10.1074/jbc.M201804200
37. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(5):506-13. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02371.x
38. Battista C, Guarnieri V, Carnevale V, et al. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: effect of genetic background. *Endocrine.* 2017;55(1):266-72. DOI:10.1007/s12020-016-0974-x
39. Demiralay E. Comparison of proliferative activity in parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2011;7(4):513-22. DOI:10.4183/aeb.2011.513
40. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, et al. Vitamin D status in Japanese patients with hyperparathyroidism: Seasonal changes and effect on clinical presentation. *World J Surg.* 2002;26(8):937-41. DOI:10.1007/s00268-002-6622-z
41. Tassone F, Castellano E, Gianotti L, et al. Vitamin D deficiency does not affect the likelihood presurgical localization in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2016;22(2):205-9. DOI:10.4158/EP15977.OR
42. Viccica G, Cetani F, Vignali E, et al. Impact of vitamin D deficiency on the clinical and biochemical phenotype in women with sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017;55(1):256-65. DOI:10.1007/s12020-016-0931-8
43. Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, et al. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(5):707-15. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.03109.x
44. Walker MD, Nishiyama KK, Zhou B, et al. Effect of low vitamin D on volumetric bone mineral density, bone microarchitecture and stiffness in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):905-13. DOI:10.1210/jc.2015-4218
45. Walker MD, Saeed I, Lee JA, et al. Effect of concomitant vitamin D deficiency or insufficiency on lumbar spine volumetric bone mineral density and trabecular bone score in primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2016;27(10):3063-71. DOI:10.1007/s00198-016-3637-0
46. Aktas YB, Akyel A, Kan E, et al. Cardiac structure and functions in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(10):848-52. DOI:10.3275/8961
47. Walker MD, Cong E, Kepley A, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):671-80. DOI:10.1210/jc.2013-3523
48. Stamateopoulos K, Athanasouli F, Pappa T, et al. Hemodynamic markers and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2704-11. DOI:10.1210/jc.2013-4273
49. Ring M, Farahnak P, Gustavsson, et al. Arterial structure and function in mild primary hyperparathyroidism is not directly related to parathyroid hormone, calcium or vitamin D. *PLoS One.* 2012;7(7):e39519. DOI:10.1371/journal.pone.0039519
50. Norenstedt S, Pernow Y, Brismar K, et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):795-804. DOI:10.1530/EJE-13-0547
51. Åberg V, Norenstedt S, Zedenius J, et al. Health-related quality of life after successful surgery for primary hyperparathyroidism: no additive effect from vitamin D supplementation: results of a double-blind randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):181-7. DOI:10.1530/EJE-14-0757
52. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. No beneficial effects of vitamin D supplementation on muscle function or quality of life in primary hyperparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):609-17. DOI:10.1530/EJE-14-0940
53. Kandil E, Tufaro AP, Carson KA, et al. Correlation of plasma 25-hydroxyvitamin D levels with severity of primary hyperparathyroidism and likelihood of parathyroid adenoma localization on sestamibi scan. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(10):1071-5. DOI:10.1001/archotol.134.10.1071
54. Bilezikian JP, Brandl ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9. DOI:10.1210/jc.2014-1413
55. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(6):797-803. DOI:10.1111/cen.12398
56. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: A randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1072-80. DOI:10.1210/jc.2013-3978

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Минеральный обмен и COVID-19: есть ли связь?

И.С. Маганева, А.М. Горбачева, Е.Е. Бибик, Е.А. Абойшева<sup>✉</sup>, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В свете глобального распространения COVID-19 становится необходимым поиск новых факторов, оказывающих влияние на клиническое течение данной инфекции. В представленном обзоре проведен анализ актуальных публикаций о связи иммунной системы с основными регуляторами минерального обмена, освещены различные аспекты изменений фосфорно-кальциевого обмена, ассоциированных с острыми респираторными заболеваниями. На основе данных о роли компонентов минерального обмена в патогенезе клинических проявлений COVID-19 уже в ближайшем будущем могут быть предложены возможные меры профилактики и подходы к комплексной терапии коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** гипокальциемия, дефицит витамина D, паратгормон, иммунная система

**Для цитирования:** Маганева И.С., Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Абойшева Е.А., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Минеральный обмен и COVID-19: есть ли связь? Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1227–1233. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201114

REVIEW

## Mineral metabolism and COVID-19: is there a connection?

Irina S. Maganeva, Anna M. Gorbacheva, Ekaterina E. Bibik, Elizaveta A. Aboisheva<sup>✉</sup>, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

## Abstract

Due to global spread of COVID-19, the search for new factors that could influence its clinical course becomes highly important. This review summarizes the relevant publications on the association between immune system and the main regulators of mineral homeostasis including. In addition, we have highlighted the various aspects of phosphorus-calcium metabolism related to the acute respiratory diseases and in particular to COVID-19. The data about the calcium-phosphorus metabolism in SARS-CoV-2 infection is required to understand the possible clinical implications and to develop new therapeutic and preventive interventions.

**Keywords:** hypocalcemia, vitamin D deficiency, parathyroid hormone, immune system

**For citation:** Maganeva IS, Gorbacheva AM, Bibik EE, Aboisheva EA, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Mineral metabolism and COVID-19: is there a connection? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (10): 1227–1233. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201114

## Введение

Ключевые регуляторы минерального обмена чаще изучаются в контексте патологии околощитовидных желез и костной ткани. Однако данные последних исследований свидетельствуют о многочисленных плейотропных эффектах паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция и витамина D, включая их участие в формировании первичного и вторичного иммунного ответа [1–3].

Нарушения минерального обмена могут сопровождать различные острые и подострые состояния и, по всей видимости, оказывать существенное влияние на течение других жизнеугрожающих заболеваний. Частота гипокальциемии у пациентов реанимационных отделений значительно превос-

ходит таковую у больных линейных стационаров (88 и 26% соответственно). Выраженная гиперкальциемия [4] и дефицит витамина D [5] способствуют развитию острого респираторного дистресс-синдрома, а показатели летальности увеличиваются при наличии сопутствующей хронической патологии, ассоциированной с более низкой концентрацией 25(OH)D.

Особую актуальность эта информация приобретает в контексте распространения новой коронавирусной инфекции, в течении которой до сих пор остается много неизученных вопросов. В данном обзоре освещены различные аспекты изменений минерального обмена, ассоциированных с острыми респираторными заболеваниями в целом и с COVID-19 в частности.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Абойшева Elizaveta Андреевна – врач-эндокринолог отд-ния патологии околощитовидных желез. Тел.: +7(985)809-70-53; e-mail: lizaveta.aboisheva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0306-6588

Маганева Ирина Сергеевна – врач-эндокринолог отд-ния патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0002-0067-3622

Горбачева Анна Максимовна – науч. сотр. отд-ния патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0003-2669-9457

Бибик Екатерина Евгеньевна – науч. сотр. отд-ния патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0001-5952-5846

Еремкина Анна Константиновна – канд. мед. наук, зав. отд-нием патологии околощитовидных желез. ORCID: 0000-0001-6667-062X

Мокрышева Наталья Георгиевна – проф. РАН, д-р мед. наук, дир. центра. ORCID: 0000-0002-9717-9742

<sup>✉</sup>Elizaveta A. Aboisheva. E-mail: lizaveta.aboisheva@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0306-6588

Irina S. Maganeva. ORCID: 0000-0002-0067-3622

Anna M. Gorbacheva. ORCID: 0000-0003-2669-9457

Ekaterina E. Bibik. ORCID: 0000-0001-5952-5846

Anna K. Eremkina. ORCID: 0000-0001-6667-062X

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

## Минеральный обмен в контексте врожденного и адаптивного иммунного ответа

### Паратгормон

Предпосылкой для поиска взаимосвязи между ПТГ и иммунной системой стал тот факт, что для многих воспалительных цитокинов конечной точкой приложения является моноцитоподобный предшественник остеокластов и сам остеокласт [6–8]. Рецепторы к ПТГ (PTH1-R) идентифицированы на мононуклеарных клетках и других лейкоцитах (CD4+ и CD8+ T-клетках) [9].

Через PTH1-R, находящийся на мезенхимальной стволовой клетке, активируется Wnt-путь, направляющий клетки по пути остеобластогенеза и блокирующий хондро- и адипогенез. Активация PTH1-R на T-лимфоцитах костного мозга способствует повышению экспрессии WNT10b, характеризующегося наиболее сильной стимуляцией костеобразования.

Регуляторные T-клетки (Tregs) представляют собой T-лимфоциты, играющие критическую роль в поддержании иммунной толерантности и иммунного гомеостаза. *In vitro* CD4+ T-клетки дифференцируются в Tregs путем стимуляции рецепторов T-клеток (TCR) под влиянием трансформирующего фактора роста  $\beta$  и интерлейкина (ИЛ)-2 [10]. Недавно инсулиноподобный фактор роста 1 признали дополнительным индуктором Tregs. Поскольку ПТГ увеличивает продукцию трансформирующего фактора роста  $\beta$  и инсулиноподобного фактора роста 1 в кости, вероятно, данный гормон может индуцировать созревание Tregs [11].

Результаты экспериментальных работ свидетельствуют о прямом эффекте ПТГ на пролиферацию, внутриклеточный обмен и производство антител B-лимфоцитами. J. Alexiewicz и соавт. обнаружили, что молекула ПТГ(1–84) и его аминоконцевой фрагмент (1–34) способны вызывать дозозависимое ингибирование B-лимфоцитов у здоровых добровольцев [12]. В исследовании культуры клеток B-лимфоцитов Y. Jiang и соавт. показали, что ПТГ(1–84) и ПТГ(1–34) ингибируют выработку иммуноглобулинов B-лимфоцитами, но при этом на рост клеток и их выживаемость не влияют [13].

В литературе имеются противоречивые данные о связи между ПТГ и маркерами воспаления. Некоторые исследования показали повышение уровня маркеров воспаления при гиперпаратиреозе, в то время как другие сообщали, что уровни C-реактивного белка, ИЛ-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и лейкоцитов сопоставимы с контрольной группой [14, 15].

### Витамин D

Большинство клеток врожденной и адаптивной иммунной системы экспрессирует рецепторы витамина D (VDR), часть из них имеет собственную 1 $\alpha$ -гидроксилазу (CYP27B1) и может локально синтезировать биологически активный 1,25(OH)<sub>2</sub>D (кальцитриол) [16, 17]. Эпителиальные клетки, первыми встречающиеся с патогенами и инициирующие иммунный ответ посредством привлечения лейкоцитов, также экспрессируют CYP27B1 [18].

Молекулярные структуры ряда микроорганизмов активируют толл-подобные рецепторы распознавания патогенов (TLR) на клетках врожденного иммунитета (моноцитах, макрофагах и кератиноцитах). Это приводит к усилению экспрессии CYP27B1 и VDR с последующей продукцией 1,25(OH)<sub>2</sub>D. В некоторых из этих клеток передача сигналов 1,25(OH)<sub>2</sub>D/VDR индуцирует экспрессию генов, кодирующих антибактериальные агенты кателици-

дин и  $\beta$ -дефензин, которые стимулируют выработку провоспалительных и противовирусных цитокинов, обеспечивают хемотаксис лейкоцитов к месту инфекции [18–20].

25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D способствуют аутофагии и фаголизосомному слиянию моноцитов [18, 21, 22]. После инкапсуляции в аутофагосому вирусные частицы разрушаются лизосомами, и запускается ответ адаптивной иммунной системы. Увеличение содержания кальция и оксида азота внутри клетки также стимулирует процессы разрушения [18].

Влияние витамина D на адаптивную иммунную систему преимущественно проявляется в виде регуляции пролиферации и фенотипа T-клеток. В целом 1,25(OH)<sub>2</sub>D оказывает ингибирующее и противовоспалительное действие.

В исследованиях на животных обнаружили, что связывание 1,25(OH)<sub>2</sub>D с ядерным рецептором подавляет воспалительные реакции, опосредованные T-клетками, путем ингибирования их пролиферации и снижения продукции цитокинов (ИЛ-2, интерферон  $\gamma$ , ИЛ-17). Кальцитриол способствует повышению активности Tregs, что еще больше снижает аутоиммунные T-опосредованные клеточные ответы [23, 24]. Tregs также играют ключевую роль в предотвращении цитокинового шторма, ассоциированного с тяжелыми заболеваниями легких, вызванными вирусными инфекциями [18].

Витамин D может препятствовать дифференцировке и поляризации B-лимфоцитов, способствует снижению выработки иммуноглобулинов и облегчает их апоптоз. Витамин D опосредованно путем подавления T-клеток и снижения секреции ИЛ-2 и интерферона  $\gamma$  подавляет активность B-клеток и их предшественников [25].

### Фактор роста фибробластов 23

В исследовании J. Rossaint и соавт. фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23) ингибировал интегрин и хемокинассоциированную активацию лейкоцитов на эндотелии через Klotho-независимый механизм передачи сигналов, а именно посредством рецепторов FGFR2 на гранулоцитах [26]. Это приводит к уменьшению связывания нейтрофилов с молекулой эндотелиальной адгезии ICAM, тем самым подавляя их миграцию через стенку сосудов в инфицированную ткань. Klotho-независимый механизм передачи сигналов предполагает, что эти эффекты могут проявляться только при высоких концентрациях интактного ФРФ-23, как например, у пациентов с хронической болезнью почек. Подавление иммунного ответа ФРФ-23 может быть за счет усиления катаболизма активного витамина D. В культуре клеток при добавлении ФРФ-23 отмечалось снижение экспрессии CYP27B1, и как следствие, уровень кальцитриола и кателицидина [26].

Кроме того, показано, что ФРФ-23 усиливает секрецию ФНО- $\alpha$  в первичных культурах мышечных перитонеальных макрофагов, а воспалительные цитокины могут способствовать значительному увеличению секреции ФРФ-23 в макрофагах и дендритных клетках [27]. Следовательно, ФРФ-23 не только влияет, но и продуцируется клетками врожденной иммунной системы.

## Минеральный обмен и респираторные инфекции: клинические данные

### Респираторные инфекции и кальций

Кальций – один из важнейших микроэлементов. Его внутри- и внеклеточная концентрация поддерживается в очень узком диапазоне, что обеспечивает функциональную активность различных органов и систем.

Посредством ионных кальциевых каналов на иммунокомпетентных клетках при внедрении патогена повышает-



ся внутриклеточная концентрация кальция, способствующая активации и пролиферации лимфоцитов. Избыточное высвобождение внутриклеточного кальция приводит к повышенной проницаемости митохондриальной клеточной мембраны и притоку внеклеточного кальция, ведущего к некрозу или апоптозу. Кальций контролирует образование антител, а также участвует в процессе продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) [28].

На основе этих данных рассматриваются потенциальные эффекты блокаторов кальциевых каналов в предотвращении синдрома системной воспалительной реакции, сдерживании избыточного цитокинового ответа и развитии сепсиса. Согласно сравнительному когортному исследованию пациентов, госпитализированных по поводу пневмонии, частота бактериемии, дыхательной недостаточности и перевода в блок интенсивной терапии (БИТ) значимо выше среди тех, кто не получал терапию этими препаратами [28–30].

Белки оболочки микроорганизма могут влиять на концентрацию цитозольного кальция в клетке-хозяине, повышая ее до токсического уровня [28, 31]. Е-белок оболочки коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS, спровоцированный коронавирусом SARS-CoV), образует каналы в мембранах комплекса Гольджи, через которые идет активный транспорт кальция для синтеза ИЛ-1 $\beta$  [31]. Продемонстрировано участие кальция в процессе попадания оболочечных вирусов в клетку, в том числе SARS-CoV, MERS-CoV (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома) и вируса Эбола. Кальций способствует репликации вирусов путем взаимодействия с белком оболочки вируса, катализирующим слияние вирусной мембраны с мембраной эндосомы [32, 33].

Для вирусов семейства *Paramyxoviridae* кальциевый насос SPCA1 требуется для их распространения по зараженному организму [34]. Потенциалзависимые кальциевые каналы служат рецепторами для гемагглютинина вируса гриппа А и обеспечивают его проникновение внутрь клетки-хозяина. При этом препараты группы блокаторов кальциевых каналов эффективно препятствуют этому процессу, а дилтиазем способен непосредственно ингибировать репликацию вируса *in vivo* [35, 36].

Гипокальциемия – независимый фактор риска госпитализации при коронавирусной инфекции, фиксируется у 62–82% пациентов при поступлении в стационар [37, 38]. Гипокальциемия значимо чаще ассоциирована с более тяжелым течением заболевания (необходимостью перевода в БИТ, использованием искусственной вентиляции легких, выраженным поражением легких по данным компьютерной томографии), увеличением риска полиорганного поражения, необходимостью длительной госпитализации (более 14 дней) и показателем 28-дневной смертности (особенно при значениях менее 2,0 ммоль/л) [38–45]. Основные результаты данных исследований резюмированы в табл. 1 [37–43, 46, 47]. При сравнении группы пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, уровень общего и ионизированного кальция был статистически ниже (2,14 ммоль/л vs 2,27 ммоль/л и 1,12 ммоль/л vs 1,17 ммоль/л соответственно;  $p < 0,0001$ ), чем у больных пневмониями другой этиологии [47]. В исследовании R. Тао и соавт. концентрация сывороточного кальция менее 2,18 ммоль/л явилась фактором риска смерти среди лихорадящих пациентов с внебольничной пневмонией вирусной или смешанной этиологии [48].

Доказано наличие ассоциации между гипокальциемией и маркерами тяжелого течения COVID-19. Так, выявлена негативная корреляция между уровнем кальция и значениями С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и D-димера

ра [37, 42]. У пациентов с гипокальциемией отмечены более высокие уровни ИЛ-6 и прокальцитонина [38]. Схожие итоги получены по результатам исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: отмечено статистически значимое снижение значения кальция у пациентов с более высоким значением ИЛ-6 [43].

Возможно, участие ионов кальция в патогенезе вирусных заболеваний объясняет высокую распространенность гипокальциемии среди больных респираторными инфекциями средней и тяжелой степени тяжести [48–50].

Существует теория о роли свободных жирных кислот в развитии гипоальбуминемии, гипокальциемии и полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [51–54]. Свободные ненасыщенные жирные кислоты способствуют развитию воспаления и индуцируют цитокиновый шторм при тяжелом остром панкреатите [52]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечено повышение свободных жирных кислот и ненасыщенных жирных кислот [54, 55]. Связывание ненасыщенными жирными кислотами кальция приводит к гипокальциемии [56].

Коррекция дефицита кальция и альбумина в раннем периоде заболевания потенциально способствует связыванию и нейтрализации избытка свободных ненасыщенных жирных кислот, что может предотвратить их пагубное воздействие [57].

В настоящее время не получено точных данных о взаимосвязи гипокальциемии и дефицита витамина D у пациентов с COVID-19. Так, J. Sun и соавт. установлена положительная корреляция уровня кальция и витамина D ( $p = 0,004$ ), в то же время, по нашим данным, убедительной ассоциации между кальциемией и уровнем 25(OH)D не обнаружено ( $p = 0,061$ ) [42, 43]. Вероятно, дефицит витамина D не является причиной развития острой гипокальциемии у пациентов с COVID-19, однако вопрос о том, может ли он быть способствующим фактором, требует дальнейшего исследования.

Ключевая роль в минеральном обмене отведена кальций-чувствительному рецептору (CaSR) [58]. Показано, что CaSR экспрессируется в легких плода человека и участвует в формировании респираторной системы. У взрослого CaSR обнаружен в гладких миоцитах дыхательных путей и эпителии бронхов. В исследованиях продемонстрирована сверхэкспрессия данного рецептора у пациентов с бронхиальной астмой, что приводит к бронхообструкции.

## Респираторные инфекции и витамин D

Пик острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) чаще всего приходится на осенне-зимний период [59]. Вклад в сезонность ОРВИ вносит снижение инасоляции и, следовательно, падение концентраций витамина D в сыворотке крови [60, 61]. В пользу этой гипотезы выступают, например, W. Grant и соавт., которые выявили наличие сильной обратной корреляции между уровнем ультрафиолетового облучения в регионе и смертностью от пандемии испанки в 1918–1919 гг. [62]. Также дефицит витамина D связывают с более высоким риском респираторно-синцициальной вирусной инфекции, туберкулеза и гриппа [61, 63], он же является одним из факторов риска развития острого респираторного дистресс-синдрома [64].

Тем не менее однозначного ответа на вопрос, является ли недостаточность/дефицит витамина D фактором, предрасполагающим к ОРВИ, в настоящее время нет. Согласно ряду исследований целевой уровень витамина D может быть профилактикой ОРВИ у детей и взрослых [65, 66], особенно у пожилых [67]. Этот эффект витамина D, по всей видимо-

**Таблица 1. Исследования о гипокальциемии при COVID-19**  
**Table 1. Studies on hypocalcemia in COVID-19**

	L. di Filippo [37]	L. di Filippo [46]	F. Sappellini [47]	J. Liu [38]	J. Sun [42]	Y. Wu [41]	G. Lippi [39]	V. Torres [40]	И.С. Маганева [43]
<b>Основные характеристики</b>	n=531, все COVID-19+* и +20 не-COVID-19*	n=40, 20 COVID-19 и +20 не-COVID-19*	n=585, 420 COVID-19+ и 165 не-COVID-19**	n=107, все COVID-19+, 2 группы с гипо- и нормокальциемией*	n=241, все COVID-19+, 3 группы по уровню кальция (≤2,0 ммоль/л, 2,0–2,2, >2,2 ммоль/л)*	n=125, все COVID-19+, 2 группы по длительности госпитализации (< и >14 дней)**	n=140, все COVID-19+**	n=316, все COVID-19+, 2 группы с гипо- и нормокальциемией**	n=193, все COVID-19+, группы по SpO <sub>2</sub> , степени поражения легких, уровню ИЛ-6***
<b>Исследуемые параметры</b>	Са ион., Са с коррекцией на рН	Са ион., Са ион. с коррекцией на рН	Са общ. и Са ион.	Са общ., Са скорр. на альбумин	Са общ.	Са общ.	Са общ.	Са скорр.	Са общ., Са скорр.
<b>Гипокальциемия, уровень Са</b>	<1,18 ммоль/л	<1,18 ммоль/л	–	Са скорр. <2,15 ммоль/л	<2,2 ммоль/л	Са общ. <2,2 ммоль/л	–	Са скорр. <8,5 мг/дл	Са скорр. <2,15 ммоль/л
<b>Выводы исследования</b>	Гипокальциемия у 82% пациентов	У пациентов с COVID-19 уровни Са статистически ниже по сравнению с не-COVID-19 (1,11 ммоль/л vs 1,18 ммоль/л; p=0,02)	Пациенты с COVID-19 имели более низкий Са общ. и Са ион., чем пациенты с другими пневмониями (2,14 ммоль/л vs 2,27 ммоль/л и 1,12 ммоль/л vs 1,17 ммоль/л соответственно; p<0,0001)	Пациенты с плохим прогнозом (летальный исход, перевод в БИТ и на искусственную вентиляцию легких) имели более низкий Са, чем пациенты с относительно благоприятным прогнозом (2,01 ммоль/л vs 2,10 ммоль/л соответственно; p<0,001)	Значимо выше смертность и рински полиорганоного поражения у пациентов с гипокальциемией	Гипокальциемия – независимый фактор риска длительной госпитализации >14 дней (ОШ 3,3, 95% ДИ 1,4–7,9; p=0,007)	Достоверно более низкие значения Са у пациентов с тяжелым течением COVID-19	Пациентам с гипокальциемией чаще необходимы перевод в БИТ (42% vs 26%; p=0,005), терапия кислородом с высокой скоростью потока (49% vs 32%; p=0,01)	У пациентов из групп с SpO <sub>2</sub> <93%, с более тяжелым поражением легких по данным компьютерной томографии, повышенным уровнем ИЛ-6 (≥10 пг/мл) отмечалось более выраженное снижение Са (p<0,001)

**Примечание.** Са ион. – кальций ионизированный; Са общ. – кальций общий; Са скорр. – кальций скорректированный; рН – уровень кислотности; SpO<sub>2</sub> – уровень кислорода в крови; \*критерий исключения: хроническая болезнь почек, использование препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен; \*\*критерий исключения: заболевания околощитовидных желез, использование препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен, не учитывались; \*\*\*критерий исключения: заболевания околощитовидных желез, использование препаратов, влияющих на фосфорно-кальциевый обмен, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

сти, обусловлен его ролью в функционировании иммунитета [68], в частности, противовирусного [69].

В то же время из 5 крупных рандомизированных клинических исследований [66, 70–73], проведенных в странах Азии и посвященных оценке влияния приема витамина D на вероятность заболевания сезонным гриппом, искомые закономерности подтвердились только в 2 [72, 73]. Дозы и режим приема препаратов витамина D с целью профилактики ОРВИ не определены. По результатам крупного метаанализа ( $n=10933$ ), лишь регулярный ежедневный или еженедельный прием препаратов витамина D (в дозировках от 800 до 2000 МЕ) снижал риск острых респираторных инфекций в отличие от болюсного насыщения в дозировках более 30 000 МЕ [74].

### COVID-19 и витамин D

В ноябре 2020 г. опубликован крупный метаанализ ( $n=372\ 332$  человек, из них 8176 с COVID-19) о частоте дефицита витамина D у пациентов с COVID-19 и связи с тяжестью заболевания [75]. Данных о наличии достоверной ассоциации между концентрацией витамина D менее 50 нмоль/л и заболеваемостью COVID-19 не получено (отношение шансов – ОШ 1,35; 95% доверительный интервал – ДИ 0,80–1,88;  $I^2=83,0\%$ ), однако концентрация витамина D менее 75 нмоль/л ассоциировалась с повышением количества госпитализаций по поводу COVID-19 (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,41–2,21;  $I^2=0,0\%$ ), и этот уровень соотносится с большей смертностью от COVID-19 (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,06–2,58;  $I^2=59,0\%$ ) [75].

По результатам анализа данных национального Биобанка в Великобритании, ассоциации между концентрацией

25(OH)D и заболеваемостью также не выявлено [76]. В то же время имеются работы, согласно которым насыщение витамином D снижает риск заболевания и смертности от COVID-19 [5, 77, 78].

Большой резонанс вызвали гипотезы, касающиеся большего распространения COVID-19 в Северном полушарии [79, 80]. В США наблюдается похожая закономерность: по данным университета Джона Хопкинса, летальность от COVID-19 возрастает с увеличением широты, на которой расположен штат. Кумулятивная смертность в северных штатах оказалась выше, чем в южных, от 30 до 40-й широты (6,0% vs 3,5%;  $p<0,001$ ) [81]. Однако представленные данные не учитывают введенных в различных странах (и штатах) карантинных мер, охват населения тестированием и иные факторы, которые могут влиять на анализ имеющихся сведений [82].

### Заключение

Регуляция минерального обмена тесно переплетена с функционированием иммунной системы, ответом организма на вирусные инфекции дыхательных путей и, в частности, с заболеваемостью и течением COVID-19. Дальнейшие исследования позволят уточнить патогенез этих процессов и, вероятно, обнаружат потенциальные мишени для новых стратегий терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Список сокращений

БИТ – блок интенсивной терапии

ДИ – доверительный интервал

ИЛ – интерлейкин

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОШ – отношение шансов

ПТТ – паратиреоидный гормон

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ФРФ-23 – фактор роста фибробластов 23

CaSR – кальций-чувствительный рецептор

PTH1-R – рецепторы паратормона

Tregs – регуляторные Т-клетки

VDR – рецепторы витамина D

1,25(OH)2D – активная форма витамина D (кальцитриол)

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Geara AS, Castellanos MR, Bassil C, et al. Effects of parathyroid hormone on immune function. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:418695. DOI:10.1155/2010/418695
- Yu M, D'Amelio P, Tyagi AM, et al. Regulatory T cells are expanded by Teriparatide treatment in humans and mediate intermittent PTH-induced bone anabolism in mice. *EMBO Rep.* 2018;19(1):156-71. DOI:10.15252/embr.201744421
- Martens P-J, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients.* 2020;12(5):1248. DOI:10.3390/nu12051248
- Hsu Y-H, Chen HI. Acute respiratory distress syndrome associated with hypercalcemia without parathyroid disorders. *Chin J Physiol.* 2008;51(6):414-8.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. DOI:10.3390/nu12040988
- Chen P, Trummel C, Horton J, et al. Production of osteoclast-activating factor by normal human peripheral blood rosetting and nonrosetting lymphocytes. *Eur J Immunol.* 1976;6(10):732-6. DOI:10.1002/eji.1830061014
- Milhaud G, Labat ML. Thymus and osteopetrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1978;135:260-71.
- Yoneda T, Mundy GR. Monocytes regulate osteoclast-activating factor production by releasing prostaglandins. *J Exp Med.* 1979;150(2):338-50. DOI:10.1084/jem.150.2.338
- Terauchi M, Li J-Y, Bedi B, et al. T lymphocytes amplify the anabolic activity of parathyroid hormone through Wnt10b signaling. *Cell Metab.* 2009;10(3):229-40. DOI:10.1016/j.cmet.2009.07.010
- Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity.* 2013;38(3):414-23. DOI:10.1016/j.immuni.2013.03.002
- McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin-like growth factor I in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology.* 1989;124(3):1247-53. DOI:10.1210/endo-124-3-1247
- Alexiewicz JM, Klinger M, Pitts TO, et al. Parathyroid hormone inhibits B cell proliferation: implications in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1990;1(3):236-44. DOI: 10.1681/ASN.V13236
- Jiang Y, Yoshida A, Ishioka C, et al. Parathyroid hormone inhibits immunoglobulin production without affecting cell growth in human B cells. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992;65(3):286-93. DOI:10.1016/0090-1229(92)90159-1
- Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Azab AA. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med Princ Pract.* 2012;21(3):249-53. DOI:10.1159/000334588
- Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2008;14(12):CR628-32.

16. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys.* 2000;374(2):334-8. DOI:10.1006/abbi.1999.1605
17. Booth DR, Ding N, Parnell GP, et al. Cistromic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases. *Genes Immun.* 2016;17(4):213-9. DOI:10.1038/gene.2016.12
18. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(5):R133-47. DOI:10.1530/eje-20-0665
19. Wei R, Christakos S. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(10):8251-60. DOI:10.3390/nu7105392
20. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1287(1):45-58. DOI:10.1111/nyas.12129
21. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol.* 2007;179(4):2060-3. DOI:10.4049/jimmunol.179.4.2060
22. White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):234-8. DOI:10.1016/j.jsbmb.2010.03.034
23. Cantorna MT, Snyder L, Lin Y-D, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulation of T cells. *Nutrients.* 2015;7(4):3011-21. DOI:10.3390/nu7043011
24. Amano Y, Komiya K, Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. *J Oral Sci.* 2009;51(1):11-20. DOI:10.2334/josnusd.51.11
25. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179(3):1634-47. DOI:10.4049/jimmunol.179.3.1634
26. Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, et al. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest.* 2016;126(3):962-74. DOI:10.1172/jci83470
27. Masuda Y, Ohta H, Morita Y, et al. Expression of Fgf23 in activated dendritic cells and macrophages in response to immunological stimuli in mice. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(5):687-93. DOI:10.1248/bpb.b14-00276
28. D'Elia JA, Weinrauch LA. Calcium Ion Channels: Roles in Infection and Sepsis Mechanisms of Calcium Channel Blocker Benefits in Immunocompromised Patients at Risk for Infection. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2465. DOI:10.3390/ijms19092465
29. Zheng L, Hunter K, Gaughan J, Poddar S. Preadmission Use of Calcium Channel Blockers and Outcomes After Hospitalization With Pneumonia: A Retrospective Propensity-Matched Cohort Study. *Am J Ther.* 2017;24(1):e30-8. DOI:10.1097/mjt.0000000000000312
30. Lee C, Xu D-Z, Feketeova E, et al. Calcium entry inhibition during resuscitation from shock attenuates inflammatory lung injury. *Shock.* 2008;30(1):29-35. DOI:10.1097/shk.0b013e318145a589
31. Nieto-Torres JL, Verdía-Báguena C, Jimenez-Guardaño JM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology.* 2015;485:330-9. DOI:10.1016/j.virol.2015.08.010
32. Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology.* 2018;517:3-8. DOI:10.1016/j.virol.2017.12.015
33. Straus MR, et al. Ca<sup>2+</sup> ions promote fusion of Middle East respiratory syndrome coronavirus with host cells and increase infectivity. *J Virol.* 2020;94:e00426-20. DOI:10.1128/JVI.00426-20
34. Hoffmann HH, Schneider WM, Blomen VA, et al. Diverse Viruses Require the Calcium Transporter SPCA1 for Maturation and Spread. *Cell Host Microbe.* 2017;22(4):460-70.e5. DOI:10.1016/j.chom.2017.09.002
35. Pizzorno A, Terrier O, Nicolas de Lamballerie C, et al. Repurposing of Drugs as Novel Influenza Inhibitors From Clinical Gene Expression Infection Signatures. *Front Immunol.* 2019;10:60. DOI:10.3389/fimmu.2019.00060
36. Fujioka Y, Nishide S, Ose T, et al. A Sialylated Voltage-Dependent Ca(2+) Channel Binds Hemagglutinin and Mediates Influenza A Virus Entry into Mammalian Cells. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):809-18.e5. DOI:10.1016/j.chom.2018.04.015
37. Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine.* 2020;68(3):475-8. DOI:10.1007/s12020-020-02383-5
38. Liu J, Han P, Wu J, et al. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect and Public Health.* 2020;13(9):1224-8. DOI:10.1016/j.jiph.2020.05.029
39. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020;57(3):262-5. DOI:10.1177/0004563220922255
40. Torres B, Alcubilla P, González-Cordón A, et al. Impact of low serum calcium at hospital admission on SARS-CoV-2 infection outcome. *Int J Infect Dis.* 2020;104:164-8. DOI:10.1016/j.ijid.2020.11.207
41. Wu Y, Hou B, Liu J, et al. Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:315. DOI:10.3389/fmed.2020.00315
42. Sun JK, Zhang WH, Zou L, et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Aging (Albany NY).* 2020;12(12):11287-95. DOI:10.18632/aging.103526
43. Маганева И.С., Еремкина А.К., Библик Е.Е., и др. Статус минерального обмена у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар. *Профилактическая медицина.* 2020;23(8):64-73 [Maganeva IS, Eremkina AK, Biblik EE, et al. Status of mineral metabolism in patients with COVID-19 on admission to the hospital. *Profilakticheskaja meditsina.* 2020;23(8):64-73 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20202308164
44. Nijjer S, Ghosh AK, Dubrey SW. Hypocalcaemia, long QT interval and atrial arrhythmias. *BMJ Case Rep.* 2010;2010:bcr0820092216. DOI:10.1136/bcr.08.2009.2216
45. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J kidney Dis.* 2001;37(4):689-98. DOI:10.1016/s0272-6386(01)80116-5
46. Di Filippo L, Formenti AM, Doga M, et al. Hypocalcemia is a distinctive biochemical feature of hospitalized COVID-19 patients. *Endocrine.* 2021;71:9-13. DOI:10.1007/s12020-020-02541-9
47. Cappellini F, Brivio R, Casati M, et al. Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2020;58(9):171-3. DOI:10.1515/cclm-2020-0611
48. Tao RJ, Luo X-L, Xu W, et al. Viral infection in community acquired pneumonia patients with fever: a prospective observational study. *J Thorac Dis.* 2018;10(7):4387-95. DOI:10.21037/jtd.2018.06.33
49. Zhang J, Zhao Y, Chen Y. Laboratory findings in patients with avian-origin influenza A (H7N9) virus infections. *J Med Virol.* 2014;86(5):895-8. DOI:10.1002/jmv.23780
50. Song S-Z, Liu H-Y, Shen H, et al. Comparison of serum biochemical features between SARS and other viral pneumonias. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2004;16(11):664-6.
51. Singh VP, Khatua B, El-Kurdi B. Hypocalcemia and hypoalbuminemia during COVID-19 infection: Opportunities for therapeutic intervention. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1887. DOI:10.1016/j.jiph.2020.09.019
52. Singh VP, Khatua B, El-Kurdi B, et al. Mechanistic basis and therapeutic relevance of hypocalcemia during severe COVID-19 infection. *Endocrine.* 2020;70:461-2. DOI:10.1007/s12020-020-02530-y
53. di Filippo L, Formenti AM, Giustina A. Hypocalcemia: the quest for the cause of a major biochemical feature of COVID-19. *Endocrine.* 2020;70(3):463-4. DOI:10.1007/s12020-020-02525-9
54. El-Kurdi B, Khatua B, Rood C, et al. Mortality From Coronavirus Disease 2019 Increases With Unsaturated Fat and May Be Reduced by Early Calcium and Albumin Supplementation. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1015-8.e4. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.057
55. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight.* 2020;5(14):e140327. DOI:10.1172/jci.insight.140327
56. Khatua B, Yaron JR, El-Kurdi B, et al. Ringer's Lactate Prevents Early Organ Failure by Providing Extracellular Calcium. *J Clin Med.* 2020;9(1):263. DOI:10.3390/jcm9010263
57. Navina S, Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med.* 2011;3(107):107ra110. DOI:10.1126/scitranslmed.3002573
58. Мокрышева Н.Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз. М.: Медицинское информационное агентство, 2019 [Mokrysheva NG. Okoloshchitovidnye zhelezy. Pervichnyi giperparatireoz. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2019 (in Russian)].

59. Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg (Lond)*. 1981;86(1):35-47. DOI:10.1017/s0022172400068728
60. Cannell JJ, Zaslhoff M, Garland CF, et al. On the epidemiology of influenza. *Virology*. 2008;5:29. DOI:10.1186/1743-422X-5-29
61. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*; 2006;134(6):1129-40. DOI:10.1017/s0950268806007175
62. Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(4):215-9. DOI:10.4161/derm.1.4.9063
63. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*. 2011;106(9):1433-40. DOI:10.1017/s0007114511001991
64. Dancer RC, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015;70(7):617-24. DOI:10.1136/thoraxjnl-2014-206680
65. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis*. 2015;15:487. DOI:10.1186/s12879-015-1196-1
66. Loeb M, Dang AD, Thiem VD, et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respi Viruses*. 2019;13(2):176-83. DOI:10.1111/irv.12615
67. Kühn J, Trotz P, Stangl GI. Prevalence of vitamin D insufficiency and evidence for disease prevention in the older population. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(5):567-72. DOI:10.1007/s00391-018-1390-z
68. Gois PHF, Ferreira D, Olenki S, Seguro AC. Vitamin D and Infectious Diseases: Simple Bystander or Contributing Factor? *Nutrients*. 2017;9(7):651. DOI:10.3390/nu9070651
69. Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C, et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017;27(1). DOI:10.1002/rmv.1909
70. Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: A randomized controlled trial. *Food Funct*. 2014;5(9):2365-70. DOI:10.1039/c4fo00371c
71. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255-60. DOI:10.3945/ajcn.2009.29094
72. Zhou J, Du J, Huang L, et al. Preventive effects of Vitamin D on seasonal influenza a in infants: A multicenter, randomized, open, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(8):749-54. DOI:10.1097/inf.0000000000001890
73. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, et al. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation to Prevent Seasonal Influenza and Upper Respiratory Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;4;25(6):1088-95. DOI:10.1093/ibd/izy346
74. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. DOI:10.1136/bmj.i6583
75. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;1-9. DOI:10.1080/10408398.2020.1841090
76. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):561-5. DOI:10.1016/j.dsx.2020.04.050
77. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E589. DOI:10.1152/ajpendo.00138.2020
78. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against COVID-19. *Ir Med J*. 2020;113(4):58.
79. Panarese A, Shahini E. Letter: COVID-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(10):993-5. DOI:10.1111/apt.15752
80. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Letter: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35° North supports vitamin D as a factor determining severity. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):412-3. DOI:10.1111/apt.15823
81. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection?. *Med Drug Discov*. 2020;6:100041. DOI:10.1016/j.medidd.2020.100041
82. Garg M, Al-Ani A, Mitchell H, Hendy P, Christensen B. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North-supports vitamin D as a factor determining severity. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1438-9. DOI:10.1111/apt.15796

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Гиперпролактинемия в период постменопаузы: версии и контраверсии

О.Я. Лешенко✉

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

## Аннотация

Распространенность гиперпролактинемии (ГПРЛ) у женщин в постменопаузе неизвестна и многими исследованиями оценивается как нечастая. Пролактиномы, обнаруженные после менопаузы, обычно являются макроаденомами и долгое время остаются нераспознанными из-за нетипичных клинических признаков или их отсутствия. Потенциал роста пролактином сохраняется после менопаузы, большинство из них инвазивны и сопровождаются высоким уровнем пролактина. Лечение агонистами дофамина обычно длительное, его целями являются уменьшение размеров опухоли, нормализация уровня пролактина, а соответственно, и негативных влияний ГПРЛ. Терапия каберголином позволяет достичь ремиссии заболевания в первые годы после отмены, однако через 5 лет после отмены препарата доля рецидивов увеличивается. В постменопаузе ремиссия пролактином неочевидна. Современный менеджмент пациентов с пролактиномой и/или ГПРЛ в период постменопаузы не имеет четких позиций. Дискуссионные вопросы: неоднозначная связь между уровнем пролактина и раком молочной железы, нет убедительных выводов по улучшению минеральной плотности костной ткани и/или снижению риска переломов при нормализации уровня пролактина, отсутствуют данные о метаболических параметрах после окончания лечения агонистами дофамина, противоречивы сведения, касающиеся уровня пролактина и выраженности многообразных проявлений климактерического синдрома. Применение эстроген-гестагенных препаратов у женщин с ГПРЛ/пролактиномами гипофиза также недостаточно изучено. Таким образом, проблема ГПРЛ в перименопаузальном и постменопаузальном периодах недооценена и нуждается в дополнительных исследованиях, как и разработка диагностических и терапевтических стратегий для потенциальной пользы в отношении потери веса, улучшения чувствительности к инсулину, снижения риска переломов, поддержания сексуальности и психоэмоционального благополучия.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, пролактинома, постменопаузальный период, климакс

**Для цитирования:** Лешенко О.Я. Гиперпролактинемия в период постменопаузы: версии и контраверсии. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1234–1239. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201073

REVIEW

## Hyperprolactinemia in the postmenopause: versions and contraversions

Olga Ya. Leshchenko✉

Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

## Abstract

The prevalence of hyperprolactinemia in postmenopausal women is unknown and has been estimated as infrequent by many studies. Prolactinomas found after menopause are usually macroadenomas and remain unrecognized for a long time due to atypical clinical signs or their absence. The growth potential of prolactinomas persists after menopause, most of them are invasive and accompanied by high prolactin levels. Treatment with dopamine agonists is usually long-term, the goals of which are to reduce tumor size, normalize prolactin levels and the negative effects of hyperprolactinemia. Treatment with cabergoline makes it possible to achieve remission of the disease in the first years after discontinuation, however, the proportion of relapses in postmenopausal women increases 5 years after discontinuation of the drug. Remission of prolactinomas is not evident in postmenopausal women. The modern management of patients with prolactinoma and/or hyperprolactinemia does not have clear positions in the postmenopausal period. Controversial issues remain: an ambiguous relationship between prolactin levels and breast cancer, there are no convincing conclusions on the improvement of bone mineral density and/or a decrease in the risk of fractures with normalization of prolactin levels, there are no data on metabolic parameters after the end of treatment with dopamine agonists, conflicting information about the relationship of prolactin levels and the severity of the manifold manifestations of the climacteric syndrome. The use of estrogen-progestin drugs in women with hyperprolactinemia/prolactinomas is also not well understood. Thus, the problem of hyperprolactinemia in the perimenopausal and postmenopausal period is underestimated and requires additional research, as well as the development of diagnostic and therapeutic strategies for potential benefits in terms of weight loss, improving insulin sensitivity, reducing the risk of fractures, maintaining sexuality and psycho-emotional well-being.

**Keywords:** hyperprolactinemia, prolactinoma, postmenopausal period, climacteric

**For citation:** Leshchenko OYa. Hyperprolactinemia in the postmenopause: versions and contraversions. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (10): 1234–1239. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201073

## Методы

Проведен всесторонний поиск литературы, включая статьи, опубликованные до декабря 2020 г., с использованием баз данных PubMed, Medline.

В настоящее время накоплено большое количество клинических данных эффективности диагностики и терапии пациенток репродуктивного возраста с гиперпролактинемией (ГПРЛ) [1–3]. Проблема гиперпролактинемического гипогонадизма с точки зрения влияния на менструальную и ре-

продуктивную функцию не вызывает сомнений. Установлено, что ГПРЛ чаще всего поражает женщин в возрасте 25–34 лет, распространенность 10–90 на 100 тыс. человек, встречается у мужчин в 4 раза реже [1–3]. Считается, что частота ГПРЛ как заболевания уменьшается с возрастом. У женщин это вызвано снижением концентрации эстрогена и, следовательно, ингибированием стимуляции лактотрофных клеток. Отсутствие специфических симптомов, характеризующих течение заболевания, означает, что ГПРЛ

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Лешенко Ольга Ярославна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. научных технологий. Тел.: +7(964)352-15-88; e-mail: loyairk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5335-1248

✉ Olga Ya. Leshchenko. E-mail: loyairk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5335-1248

практически не диагностируется среди женщин в постменопаузальном периоде, а следовательно, нет информации о влиянии ГПРЛ на здоровье женщин в постменопаузе.

### Онлайн-опросы по ГПРА врачей из разных стран

Анкетки охватывали различные аспекты диагностики и лечения пролактином и ГПРЛ [4–7]. Всего 22–30% респондентов считали, что уровень пролактина (ПРЛ) <2000 мЕд/л исключает наличие пролактиномы. Всего 9–21% респондентов считали, что уровни ПРЛ >5000 мЕд/л совместимы только с макропролактиномами, другие полагали, что это совместимо также с микропролактиномами, макропролактиномами и лекарственной ГПРЛ (50, 42 и 36% соответственно). Также 71% респондентов поддержали скрининг макропролактином у бессимптомных лиц с ГПРЛ. Что касается лечения, 58–84% респондентов будут лечить микропролактиномы даже при отсутствии симптомов, тогда как 72% респондентов будут лечить их только при наличии симптомов. Также 60 и 49% респондентов выбрали каберголин для лечения макро- и микропролактином соответственно. Всего 48% опрошенных разрешили бы кормление грудью без ограничений, 28% ограничили бы его пациентками с микропролактиномами, и 25% не рекомендовали бы его женщинам с пролактиномами. Также 40–46 и 70–75% респондентов высказались за отмену лечения через 2–3 года после нормализации уровня ПРЛ у пациентов с макро- и микропролактиномами соответственно, тогда как 10–30% респондентов в обоих случаях отказывались от лечения после менопаузы. Авторы опросов специалистов делают вывод, что некоторые из этих практик не соответствуют последним клиническим рекомендациям, а часть врачей игнорируют эту проблему. Надо признать, что проблема ГПРЛ не затрагивала вопросов менеджмента в постменопаузальный период.

### Проблемы диагностики ГПРА в постменопаузе

Современные клинические рекомендации регламентируют определение базального уровня ПРЛ. В исследовании, целью которого стало определение степени изменчивости ПРЛ в физиологических состояниях, уровни ПРЛ, полученные у 6540 субъектов, разделены на 5 групп: мужчины, женщины в постменопаузе и женщины в пременопаузе в фолликулярной, овуляторной и лютеиновой фазах. Средние и верхние пределы ПРЛ существенно не различались у мужчин и женщин в постменопаузе. Значения ПРЛ значительно выше у женщин в пременопаузе по сравнению с мужчинами и женщинами в постменопаузе. У женщин в пременопаузе медиана и верхний предел ПРЛ значительно выше в фазе овуляции по сравнению с фолликулярной и лютеиновой фазами и в лютеиновой фазе по сравнению с фолликулярной [8].

Большинство женщин с существующим диагнозом пролактиномы после менопаузы не предъявляли специфических жалоб. Надо признать, что обследование анализа крови на ПРЛ регламентируется клиническими симптомами (нарушения менструальной и репродуктивной функции, галакторея), и, соответственно, вероятность такого скрининга присутствует у женщин с менструальной функцией [9]. Тем не менее во многих случаях длительная задержка диагностики пролактином и ГПРЛ у женщин может быть связана с использованием гормональных контрацептивов (регулярные циклы, несмотря на ГПРЛ) или внутриматочных устройств с левоноргестрелом, поэтому

врачи не всегда могут полагаться на гонадные эффекты ГПРЛ [10–12]. В отечественном исследовании Г.А. Мельниченко и соавт. значимое различие ГПРЛ выявлено только в группе старше 45 лет (5932 [2080; 8272] мЕд/л у мужчин, 818 [445; 1448] мЕд/л у женщин;  $p < 0,0001$ ) [13]. Пролактиномы, диагностируемые у женщин в постменопаузе, обычно бывают большими, инвазивными, и зачастую их диагностируют на основании симптомов опухолевидного образования гипофиза. Задержка в диагностике гигантских пролактином у женщин составляла от 2 до более 30 лет [11]. И еще одна непостоянная находка у женщин с макропролактиномами – галакторея (37,5%) [9, 12]. Однако данные относительно галактореи могут быть недооценены, поскольку многими врачами не регистрируются.

В исследовании D. Maier и соавт. галакторею диагностировали у 8 из 24 пациентов с гигантскими пролактиномами в возрасте старше 50 лет. У женщин с гигантскими пролактиномами наблюдали незначительный пик заболеваемости в течение 3-го десятилетия жизни и основной пик в течение 5-го десятилетия. Наиболее частыми симптомами макропролактином у женщин в постменопаузе являются нарушения полей зрения и головная боль, а также имеются сообщения о других атипичных проявлениях, таких как нарушение слуха, гемипарез, деменция и впервые возникшая эпилепсия [10]. D. Deeraк и соавт. выявили эпилептические припадки в анамнезе у 6 из 29 пациентов с макропролактиномами с супраселлярным расширением, вторгающимся/сдавливающим окружающие структуры мозга на момент постановки диагноза [14]. Женщины в постменопаузе с пролактиномой могут также внезапно испытывать сильные головные боли, тошноту и недомогания. Магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастированием обнаруживает неоднородное образование с периферическим усилением, подтверждая, что пролактиномы у женщин часто бывают геморрагическими. Достигнут улучшенный контроль над приступами головной боли и тошноты после лечения каберголином [15].

### ГПРА и кости

Пациенты с пролактиномами имеют пониженную минеральную плотность костной ткани (МПКТ), а потеря костной массы связана с увеличением резорбции костной ткани вследствие гипогонадизма, в том числе индуцированного ГПРЛ [11]. Нормализация ПРЛ и восстановление функции гонад увеличивают МПКТ, однако это не связано с возможной нормализацией костной массы. Одни исследования показали, что, несмотря на низкую МПКТ, у пациентов с ГПРЛ не наблюдается увеличение частоты переломов [16], в других исследованиях сообщалось о более высокой распространенности переломов позвонков у женщин в постменопаузе с нелечеными пролактиномами по сравнению с пациентками, получавшими каберголин [17, 18]. В поперечном исследовании G. Mazziotti и соавт. (2011 г.) участвовали 78 женщин (средний возраст 45,5 года, диапазон 20–81 год) с аденомой гипофиза, секретирующей ПРЛ, и 156 женщин с нормальными значениями ПРЛ. Переломы позвонков были у 32,6% пациентов с аденомой и у 12,8% пациентов контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Распространенность переломов позвонков значительно выше у женщин в постменопаузе с аденомой, секретирующей ПРЛ, по сравнению с пациентками в пременопаузе [18]. Авторы исследования делают вывод, что ГПРЛ связана с высокой распространенностью переломов позвонков у женщин с существующими пролактиномами [18]. Отечественными авторами отмечена небольшая положительная динамика

увеличения МПКТ поясничных позвонков ( $\pm 2\%$ ) при лечении каберголином более 6 мес пациентов с гиперпролактинемическим гипогонадизмом [17].

Еще одно исследование подтвердило воздействие ГПРЛ на кости независимо от функции гонад. Авторы этого исследования свидетельствуют о прямом влиянии пролактина на дифференцировку остеобластов и минерализацию *in vitro* [19]. Избыток ПРЛ сам по себе может способствовать хрупкости скелета [18]. Тем не менее вызывает опасения отсутствие проспективных исследований, показывающих, что нормализация уровня ПРЛ у женщин в постменопаузе улучшает МПКТ или снижает риск переломов, что, в свою очередь, подвергает сомнению целесообразность терапии без «уважительной причины» [20].

### ГПРЛ и рак молочной железы

Эпидемиологические исследования связи ГПРЛ и риска рака молочной железы (РМЖ) дали противоречивые результаты [20–22]. В одних исследованиях не обнаружено связи между развитием рака груди у женщин в пременопаузе и ГПРЛ, в то время как у женщин в постменопаузе имеются сведения об увеличении риска РМЖ [20]. В литературе обсуждаются роль рецептора ПРЛ в онкогенезе и участие аутокринного/паракринного продуцирования ПРЛ при прогрессировании РМЖ. ПРЛ играет роль в инициации и развитии рака груди, вызывая пролиферацию клеток и ингибируя апоптоз, а также усиление ангиогенеза и миграции клеток, что может вносить значительный вклад в метастазирование рака. Повышенный уровень ПРЛ в плазме часто обнаруживается у пациенток с развитым и поздним раком груди [23]. В метаанализе 2016 г. авторы выявили положительную связь между уровнем ПРЛ в плазме и риском рака груди как при первичных, так и инвазивных опухолях. В частности, такая корреляция особенно заметна для тех, кому поставлен диагноз подтипа ER+/PR+, и у пациенток в постменопаузе [24].

### ГПРЛ и соматическое здоровье

В ретроспективном исследовании PROLEARS (1988–2014 гг.) [22] показана связь ГПРЛ с неблагоприятными последствиями для здоровья. У пациентов с микроаденомами гипофиза не наблюдалось повышение смертности, при этом другие подгруппы с макроаденомами гипофиза, лекарственной и идиопатической ГПРЛ продемонстрировали повышенный риск смерти. Лица с лекарственной ГПРЛ также продемонстрировали повышенный риск диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, инфекционных заболеваний и переломов костей. Авторы делают заключение, что эти риски вряд ли напрямую связаны с повышением сыровоточного ПРЛ, однако ГПРЛ может выступать в качестве биомаркера повышенного риска заболеваний у этих пациентов. ГПРЛ, ведущая к гипозестрогении, может вызывать изменения липидного спектра, аналогичные нарушениям у здоровых женщин в период менопаузы: увеличение содержания общего холестерина (ОХС) сыворотки крови, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности с одновременным снижением липопротеидов высокой плотности. Показано, что перечисленные нарушения способствуют повышению атерогенности плазмы крови, увеличивают риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ожирения и сахарного диабета 2-го типа у женщин в период менопаузы [22].

Есть данные, что ПРЛ может способствовать агрегации тромбоцитов [25], однако другие авторы аргументируют,

что пациенты с пролактиномами, по-видимому, не имеют более высокого риска тромбоза [26].

В исследовании, посвященном изучению влияния хронической ГПРЛ на содержание глюкозы и инсулина у мышей, показано значимое повышение содержания этих показателей в течение 12 мес наблюдения после искусственно вызванной ГПРЛ [26].

Есть мнение, что ГПРЛ связана с увеличением массы тела (МТ) и ожирением, а также инсулинорезистентностью [27, 28]. Показано, что терапия агонистами дофамина (АгД) может улучшить метаболический синдром у пациентов с пролактиномой и снизить уровень глюкозы у пациентов с диабетом [29]. В ретроспективном исследовании результатами были изменения параметров метаболизма глюкозы и липидов у пациентов с ГПРЛ после достижения нормопролактинемии при лечении каберголином [29, 30]. Наблюдалось значительное снижение медианного уровня ЛПНП и ОХС, но без изменений липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы натощак и гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), а также значительное повышение уровня тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин. У пациентов с пролактиномами нормализация повышенного уровня ПРЛ при лечении каберголином сопровождалась значительным снижением ЛПНП и ОХС [30].

В литературе отсутствуют данные о влиянии ГПРЛ на метаболические параметры у женщин в период постменопаузы и о том, следует ли рассматривать их в качестве кандидатов на терапию АгД [31]. Таким образом, этот вопрос до сих пор является открытым.

В клинической практике регистрация избыточной МТ, а затем и ожирения на фоне длительно существующей ГПРЛ – довольно часто встречающаяся ситуация [32–34]. У 70–90% пациентов с ГПРЛ и пролактиномами гипофиза выявлены увеличение МТ и прогрессия ожирения, что может свидетельствовать о влиянии ГПРЛ на процессы депонирования жировой ткани [35, 36]. Отмечено преобладание избыточной МТ и ожирения у пациентов с пролактиномами по сравнению с пациентами с нефункционирующими аденомами гипофиза, а снижение МТ зарегистрировано у 70% пациентов с пролактиномами после успешного лечения и нормализации уровня ПРЛ [27].

Ограничение энергии метаболизма липидов, а не потеря МТ, по-видимому, отвечает как за снижение циркулирующих уровней ПРЛ, так и за нормализацию ритма его секреции после бариатрической хирургии. Кроме того, снижение экспрессии липопротеинлипазы в жировой ткани, которое в значительной степени коррелирует со снижением инсулина и ПРЛ, предполагает роль гиперинсулинемии и ГПРЛ в индукции и поддержании ожирения [37]. Еще одно исследование показало, что спонтанное высвобождение ПРЛ значительно усиливается у женщин с ожирением пропорционально размеру их массы висцерального жира. Снижение МТ увеличивало количество рецепторов  $D_2$ , что привело к уменьшению показателей суточной секреции ПРЛ у пациенток с ожирением [38].

Исследования на животных показало, что ограничение калорийности пищи увеличивает гипоталамические уровни дофамина и уменьшает связанную с возрастом потерю его центральных рецепторов [12]. Поскольку регуляция секреции ПРЛ происходит за счет активации рецепторов  $D_2$ , высказано предположение, что увеличение секреции ПРЛ у лиц с ожирением может произойти из-за уменьшения рецепторов  $D_2$  в головном мозге. Тем не менее лептин и эстрадиол изменили секрецию пролактина после снижения МТ. Связь между секрецией пролактина и лептином отмечена в

нескольких работах. Известно, что терапия лептином восстанавливает лактацию у лептин-нокаутных мышей. Прямой стимулирующий эффект лептина на секрецию ПРЛ клетками гипофиза наблюдался *in vitro* и в естественных условиях у крыс. Сокращение концентрации ПРЛ в течение суток в ответ на снижение МТ в исследовании у пациенток с ожирением также значимо связано с уменьшением концентрации лептина в плазме [39].

Один из механизмов орексигенных эффектов ПРЛ – индукция центральной лептинорезистентности и сокращение внутриклеточных сигналов активации рецептора лептина в пределах вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Являются ли они основными ключевыми аспектами, на которые воздействует ПРЛ, чтобы уменьшить эффекты лептина на рацион питания и МТ, пока неясно [40].

### Эмоциональные аспекты ГПРЛ

Португальское исследование 2000 г. показало, что ГПРЛ представляет собой риск для развития депрессии, тревоги и других психических симптомов. Не было значительной разницы в частоте психиатрических симптомов среди пациенток с аденомами гипофиза или без них, а также среди лиц, принимавших или не принимавших АгД [41].

В клинической практике изменения полового влечения редко становятся предметом консультации с врачом, несмотря на их высокую распространенность [42]. Гормоны – лишь один из многих факторов, которые способствуют нормальной сексуальной функции у женщин, и информация о влиянии различных эндокринопатий на сексуальность ограничена [43]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить влияние ГПРЛ на сексуальность у женщин в постменопаузе и узнать, уменьшит ли лечение АгД сексуальную дисфункцию.

В исследовании женщин с депрессией в постменопаузе сообщалось о большей тяжести приливов и сопоставимых уровнях гипофизарных гормонов, за исключением повышенного уровня ПРЛ и тиреотропного гормона (ТТГ). У женщин с депрессией было низкое качество сна как по субъективным оценкам, так и по объективным полисомнографическим показателям [44, 45].

### ГПРЛ и климактерические расстройства, менопаузальная гормональная терапия

Исследование, продемонстрировавшее влияние ГПРЛ на секрецию гонадотропинов и приливы у женщин в постменопаузе, показало, что лечение АгД связано с нормализацией уровня ПРЛ в плазме, повышением уровня гонадотропина и началом менопаузальных приливов у пациенток. Авторы пришли к выводу, что ГПРЛ может подавлять повышенную секрецию гонадотропинов, которая возникает у женщин в постменопаузе, и предотвращать приливы [46]. Еще одно исследование 2322 женщин в период менопаузы выявило ГПРЛ у 23 пациенток, у 224 женщин с нормальными значениями ПРЛ проведена менопаузальная терапия эстрогеном-гестагеном, в результате чего обнаружено значительное повышение уровня ПРЛ [47]. Исследование, в котором оценивали влияние эстрогена на размер гипофиза, уровень ПРЛ и ТТГ у женщин в постменопаузе, включало 69 женщин, 47 из которых использовали эстроген. Оценка уровня ПРЛ не показала статистически значимой разницы, но средний уровень ТТГ значительно выше в группе лечения. Средняя высота гипофиза в группе, получавшей эстроген, больше, чем у контроля. Авторы сделали вывод о том, что эстроген мо-

жет влиять на размер гипофиза, поскольку средняя разница в высоте гипофиза, оцененная как 0,78 мм, обнаружена у женщин, получавших эстроген [48].

### Терапевтические проблемы ГПРЛ/пролактином у женщин в постменопаузе

Каберголин (оригинальный препарат Достинекс®) – это терапия 1-й линии для пролактином, диагностированных в период постменопаузы, и у большинства пациенток оригинальный препарат очень эффективен, так как нормализует уровень ПРЛ в сыворотке крови и происходит уменьшение размера опухоли [12]. Каберголин может поддерживать ремиссию после прекращения 5-летнего курса терапии у пациенток с макропролактиномами [49]. Факторами, связанными с ремиссией после отмены каберголина у пациенток с макропролактиномами, получающих лечение в течение более 5 лет, являются отсутствие инвазии кавернозного синуса и низкий уровень пролактина в сыворотке крови при терапии каберголином до отмены [48].

В ретроспективном исследовании продолжительности терапии АгД более 18 лет макропролактином доза каберголина была снижена до минимума, необходимого для поддержания нормального уровня ПРЛ и достижения контроля объема опухоли [50].

В исследовании отдаленных результатов прекращения лечения АгД у женщин с пролактиномой после менопаузы повторный рост остаточной аденомы обнаружен у 7% пациенток; учитывая ожидаемую продолжительность жизни в постменопаузе, авторы настаивают на регулярном наблюдении за случаями стойкой ГПРЛ [50]. Во французском исследовании лечения макропролактиномой доза каберголина снижалась до минимума, необходимого для поддержания нормального уровня пролактина и достижения контроля объема опухоли. После нормализации пролактина сниженные дозы каберголина почти всегда были успешными, даже когда требовались очень высокие начальные дозы [51].

Описана еще одна подгруппа пациенток с пролактиномами, у которых проявлялся потенциал роста в период менопаузы, несмотря на низкий уровень ПРЛ во время терапии каберголином. Авторы делают предположение, что возраст не гарантирует стабильности опухоли при терапии [10]. Исследования показали, что ответ опухоли при макропролактиномах не коррелирует с возрастом, полом, исходным уровнем пролактина или размером опухоли.

Метаанализ, посвященный рецидивам ГПРЛ после приостановки лечения АгД, показал, что ГПРЛ будет повторяться после отмены терапии у значительной части (21%) пациенток. Вероятность успеха лечения была максимальной, когда каберголин применялся более 2 лет [52].

Каберголин оказывает благотворное влияние при терапии ГПРЛ в постменопаузе. Такое лечение улучшает чувствительность клеток к инсулину и липидный профиль, снижает индекс массы тела и абдоминальное ожирение (все симптомы, вызванные высокими концентрациями ПРЛ) [53]. Другие исследователи считают, что лечение женщин после менопаузы должно быть аналогичным лечению молодых женщин: АгД являются препаратами 1-й линии в терапии ГПРЛ и вызывают уменьшение размеров опухоли, а также количества лактотрофных клеток гипофиза [54]. Такое лечение дает хорошие результаты как у молодых, так и у пожилых пациенток. Предполагается, что при отсутствии симптомов заболевания у пожилых пациенток с микро- и макроаденомами следует проводить магнитно-резонансные исследования, чтобы оценить размер опухоли и ее возможный рост [31].

## Заключение

Менопауза может способствовать нормализации ПРЛ, в литературе сообщается о меньшей доле рецидива ГПРЛ после отмены лечения АгД. Однако менопауза не обеспечивает стабильной ремиссии роста опухоли, особенно при инвазивных макропролактиномах. Медикаментозная терапия оригинальным каберголином очень эффективна с точки зрения нормализации уровня ПРЛ и значительного уменьшения размера опухоли. Современная концепция, заключающаяся в том, что пациентки с микропролактиномами должны активно отказываться от терапии в период менопаузы независимо от возможности рецидива ГПРЛ, подвергается критике и возможному пересмотру. Роль ПРЛ в климактерическом периоде, а также механизм действия эстрогенов на секрецию ПРЛ также являются предмета-

ми обсуждения. ГПРЛ – признанная причина вторичного остеопороза, и лечение каберголином может привести к улучшению МПКТ. Более того, ГПРЛ связана с увеличением МТ и инсулинорезистентностью, которая может быть также уменьшена при терапии. Каберголин, по-видимому, столь же эффективен у пациенток в постменопаузе, как и у молодых женщин, вызывает снижение уровня ПРЛ и уменьшение размеров опухоли. Имеются данные, потенциально благоприятствующие лечению каберголином у женщин в постменопаузе с диагнозом ГПРЛ.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interest.

## Список сокращений

АгД – агонисты дофамина  
ГПРЛ – гиперпролактинемия  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МПКТ – минеральная плотность костной ткани  
МТ – масса тела

ОХС – общий холестерин  
ПРЛ – пролактин  
РМЖ – рак молочной железы  
ТТГ – тиреотропный гормон

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(6):19-26 [Mel'nichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Federal clinical recommendations for clinic, diagnostics, differential diagnosis and methods for treatment of hyperprolactinemia. *Problemy endokrinologii*. 2013;59(6):19-26 (in Russian)].
2. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:273-88. DOI:10.1210/jc.2010-1692
3. Casanueva F, Molitch M, Schlechte J. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol*. 2006;65:265-73. DOI:10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x
4. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., и др. Национальный опрос по лечению гиперпролактинемии в условиях реальной клинической практики. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(2):14-9 [Mel'nichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. The data of national medical interview on hyperprolactinemia treatment in real clinical practice. *Ozhireniye i metabolizm*. 2016;13(2):14-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet2016214-19
5. Ji L, Yi N, Zhang Q, et al. Management of prolactinoma: a survey of endocrinologists in China. *Endocr Connect*. 2018;7(10):1013-9. DOI:10.1530/EC-18-0250
6. Beshyah S, Sherif I, Chentli F, et al. Management of prolactinomas: a survey of physicians from the Middle East and North Africa. *Pituitary*. 2017;20(2):231-40. DOI:10.1007/s11102-016-0767-5
7. Vilar L, Naves LA, Casulari LA, Azevedo MF. Management of prolactinomas in Brazil: an electronic survey. *Pituitary*. 2010;13(3):199-206. DOI:10.1007/s11102-010-0217-8
8. Tanner MJ, Hadlow NC, Wardrop R. Variation of female prolactin levels with menopausal status and phase of menstrual cycle. *Obstet Gynaecol*. 2011;51(4):321-4. DOI:10.1111/j.1479-828X.2011.01321.x
9. Pekić S, Medic Stojanoska M, Popovic V. Hyperprolactinemia/ Prolactinomas in the Postmenopausal Period: Challenges in Diagnosis and Management. *Neuroendocrinology*. 2019;109:28-33. DOI:10.1159/000494725
10. Maiter D, Delgrange E. The challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:R213-27.
11. Delgrange E, Raverot G, Bex M, et al. Giant prolactinomas in women. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(1):31-8. DOI:10.1530/EJE-13-0503
12. Green A, Sherlock M, Stewart P, et al. Extensive experience in the management of macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(1):85-92. DOI:10.1111/cen.12418
13. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Бармина И.И., и др. Гендерные особенности гиперпролактинемического синдрома. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(6):26-31 [Mel'nichenko GA, Dzeranova LK, Barmina II, et al. Gender-specific features of hyperprolactinemia syndrome. *Problemy endokrinologii*. 2009;55(6):26-31 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl200955626-31
14. Deepak D, Daousi C, Javadpour M, MacFarlane IA. Macroprolactinomas and epilepsy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(4):503-7. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02759.x
15. Sarwar K, Huda M, Van de Velde V, et al. The prevalence and natural history of pituitary hemorrhage in prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2362-7. DOI:10.1210/jc.2013-1249
16. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009;12(2):96-104. DOI:10.1007/s11102-008-0097-3
17. Сметник В.П., Осипова А.А. Гиперпролактинемия: реакция костной ткани и эффективность терапии каберголином. *Проблемы репродукции*. 2000;6:24-9 [Smetnik VP, Osipova AA. Hyperprolactinemia: bone response and the effectiveness of cabergoline therapy. *Problemy reproduktivnoy sistemy*. 2000;6:24-9 (in Russian)].
18. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2011;14(4):299-306. DOI:10.1007/s11102-011-0293-4
19. Seriwatanachai D, Krishnamra N, van Leeuwen JP. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization. *J Cell Biochem*. 2009;107(4):677-85. DOI:10.1002/jcb.22161
20. Faje AT, Klibanski A. The treatment of hyperprolactinemia in postmenopausal women with prolactin-secreting microadenomas: cons. *Endocrine*. 2015;48(1):79-82. DOI:10.1007/s12020-014-0308-9
21. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Васильева Т.О., и др. Гиперпролактинемия у пациентки с распространенным раком молочной железы: клинический случай. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012;2:30-4 [Dzeranova LK, Pigarova EA, Vasilyeva TO, et al. Hyperprolactinemia in a patient with advanced breast cancer: a clinical case. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2012;2:30-4 (in Russian)].



22. Soto-Pedre E, Newey P, Bevan J, Leese G. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARS study. *Endocr Connect*. 2017;6(8):580-8. DOI:10.1530/EC-17-0171
23. Goffin V, Touraine P. The prolactin receptor as a therapeutic target in human diseases: browsing new potential indications. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(9):1229-44. DOI:10.1517/14728222.2015.1053209
24. Wang M, Wu X, Chai F, et al. Plasma prolactin and breast cancer risk: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:25998. DOI:10.1038/srep25998
25. Medic Stojanoska M, Mitic G, Mitic I, et al. The influence of hyperprolactinemia on coagulation parameters in females with prolactinomas. *Srp Arch Celok Lek*. 2014;142:314-9.
26. Matsuda M, Mori T, Sassa S, et al. Chronic effect of hyperprolactinemia on blood glucose and lipid levels in mice. *Life Sci*. 1996;58:1171-7. DOI:10.1016/0024-3205(96)00075-6
27. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(5):547-53. DOI:10.1046/j.1365-2265.1998.00403.x
28. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):77-84. DOI:10.1530/eje.0.1470077
29. Andersen M, Glintborg D. Metabolic syndrome in hyperprolactinemia. *Front Horm Res*. 2018;49:29-47. DOI:10.1159/000486000
30. Popovic V, Korbonits M. Metabolic Syndrome Consequent to Endocrine Disorders. *Front Horm Res*. 2018;49:29-47. DOI:10.1159/000486000
31. Iacovazzo D, De Marinis L. Treatment of hyperprolactinemia in post-menopausal women: pros. *Endocrine*. 2015;48(1):76-8. DOI:10.1007/s12020-014-0377-9
32. Leshchenko O, Zhukovets I, Atalyan A. Risk of obesity in adult women with hypothalamic dysfunction in puberty. Observational prospective study. *Endocrine Reviews*. 2017;38(S3):552.
33. Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. Diagnostic markers of primary infertility in women of reproductive age with hypothalamic dysfunction in the pubertal period. *Int J Biomed*. 2017;7(3):213-7. DOI:10.21103/Article7(3)\_OA10
34. Рычкова Л.В., Агурова Ж.Г., Погодина А.В. Ожирение и ассоциированные с ним факторы риска у подростков, проживающих в сельских районах Республики Бурятия. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(3):42-8 [Rychkova LV, Ayurova ZhG, Pogodina AV. Obesity and associated risk factors in adolescents living in rural areas of the Republic of Buryatia. *Ozhireniye i metabolizm*. 2018;15(3):42-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet9532
35. Schmid C, Goede D, Hauser R, Brandle M. Increased prevalence of high Body Mass Index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:254-8.
36. Жуковец И.В., Лешенко О.Я., Аталян А.В., Подошвелев Д.Р. Основные гормональные и метаболические механизмы гипоталамической дисфункции у девочек-подростков. *Вопросы практической педиатрии*. 2017;12(5):12-7 [Zhukovets IV, Leshchenko OYu, Atalyan AV, Podoshvelev DR. The main hormonal and metabolic mechanisms of hypothalamic dysfunction in adolescent girls. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2017;12(5):12-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1817-7646-2017-5-12-17
37. Mingrone G, Manco M, Iaconelli A, et al. Prolactin and Insulin Ultradian Secretion and Adipose Tissue Lipoprotein lipase Expression in Severely Obese Women After Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1831-7. DOI:10.1038/oby.2008.297
38. Kok P, Roelfsema F, Frölich M, et al. Activation of Dopamine D2 Receptors Lowers Circadian Leptin Concentrations in Obese Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;81(8):3236-40. DOI:10.1210/jc.2005-2529
39. Ben-Jonathan N, LaPensee ChR, LaPensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocrine Reviews*. 2008;29(1):1-41. DOI:10.1210/er.2007-0017
40. Шишкова В.Н. Ожирение и гиперпролактинемия. *Consilium Medicum*. 2010;12(12):3-6 [Shishkova VN. Obesity and hyperprolactinemia. *Consilium Medicum*. 2010;12(12):3-6 (in Russian)].
41. Oliveira MC, Pizarro CB, Golbert L, Micheletto C. Hyperprolactinemia and psychological disturbance. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(3A):671-6. DOI:10.1590/s0004-282x2000000400012
42. Leshchenko O. Vaginal estriol and injections of autoplasm reduce the symptoms of vulvovaginal atrophy. *Maturitas*. 2019;124:152. DOI:10.1016/j.maturitas.2019.04.120
43. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, et al. Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt. 2):561-85. DOI:10.1111/j.1743-6109.2009.01629.x
44. Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В. Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(1):21-30 [Berdina ON, Madaeva IM, Rychkova LV. Obesity and disturbances in circadian rhythms of sleep and wakefulness: points of contact and prospects for therapy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(1):21-30 (in Russian)]. DOI:10.29413/ABS.2020-5.1.3
45. Madaeva I, Semenova N, Zhambalova RM, et al. Polysomnographic pattern of melatonin therapy in perimenopausal women. *Int J Biomed*. 2020;10(2):161-4. DOI:10.21103/Article10(2)\_OA15
46. Scoccia B, Schneider A, Marut E, Scommegna A. Pathological Hyperprolactinemia Suppresses Hot Flashes in Menopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(4):868-71. DOI:10.1210/jcem-66-4-868
47. Metka M, Holzer G, Raimann H, et al. The role of prolactin in the menopause. *Clin Trial Maturitas*. 1994;20(2-3):151-4. DOI:10.1016/0378-5122(94)90011-6
48. Abech D, Moratelli H, Sérgio C, et al. Effects of estrogen replacement therapy on pituitary size, prolactin and thyroid-stimulating hormone concentrations in menopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(4):223-6. DOI:10.1080/09513590500279717
49. Watanabe S, Akutsu H, Takano S, et al. Long-term results of cabergoline therapy for macroprolactinomas and analyses of factors associated with remission after withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(2):207-13. DOI:10.1111/c.13240
50. Santharam S, Fountas A, Tampourlou M, et al. Impact of menopause on outcomes in prolactinomas after dopamine agonist treatment withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(3):346-53. DOI:10.1111/cen.13765
51. Paepgeay A, Salenave S, Kamenicky P, et al. Cabergoline tapering is almost always successful in patients with macroprolactinomas. *J Endocr Soc*. 2017;1(3):221-30. DOI:10.1210/js.2017-00038
52. Dekkers O, Lagro J, Burman P, et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):43-51. DOI:10.1210/jc.2009-1238
53. Inancli S, Uluogullari A, Ustu Y Effect of cabergoline in insulin sensitivity, inflammation and carotid intima media thickness In patients with prolactinoma. *Endocrine*. 2012;44:193-9. DOI:10.1007/s12020-012-9857-y
54. Karunakaran S, Page RCL, Wass JAH. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol*. 2001;3:295-300. DOI:10.1046/j.1365-2265.2001.01190.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий с точки зрения невролога. Стандарты и реальная клиническая практика

М.Ю. Максимова, А.В. Фонякин<sup>✉</sup>, Л.А. Гераскина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

В статье представлены аспекты современного состояния проблемы приоритетного выбора перорального антикоагулянта для бессрочной профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Изложены преимущества прямых пероральных антикоагулянтов перед варфарином, а также продемонстрирован сопоставительный анализ индивидуальных особенностей основных прямых пероральных антикоагулянтов с точки зрения персонализации превентивной терапии в соответствии с современными стандартами лечения. Вопросы эффективности и безопасности терапии пероральными антикоагулянтами рассмотрены с учетом чистой клинической выгоды. Особое внимание уделено возрастным аспектам выбора антикоагулянта для бессрочной профилактики, представлена оценка антикоагулянтов в соответствии с концепцией FORTA, регламентирующей применение лекарственных препаратов у пожилых пациентов. В заключение сформулированы рекомендации по выбору антикоагулянта у больных с фибрилляцией предсердий при наиболее часто встречающихся клинических ситуациях. Важное правило – выбор конкретного препарата должен быть индивидуализирован на основании факторов риска, переносимости, чистой клинической выгоды, предпочтений пациента, потенциальных нежелательных взаимодействий и других клинических характеристик.

**Ключевые слова:** профилактика инсульта, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, персонализация терапии

**Для цитирования:** Максимова М.Ю., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий с точки зрения невролога. Стандарты и реальная клиническая практика. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1240–1245. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201105

REVIEW

## Prevention of ischemic stroke in atrial fibrillation from the point of view of a neurologist. Standards and real clinical practice

Marina Yu. Maksimova, Andrei V. Fonyakin<sup>✉</sup>, Liudmila A. Geraskina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

The article outlines aspects of the current state of the problem of the priority choice of an oral anticoagulant for indefinite prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation. The advantages of direct oral anticoagulants over warfarin are presented, as well as a comparative analysis of the individual characteristics of the main direct oral anticoagulants from the point of view of personalization of preventive therapy in accordance with modern treatment standards. The efficacy and safety of oral anticoagulant therapy has been reviewed in terms of the net clinical benefit. Particular attention is paid to the age-related aspects of choosing an anticoagulant for indefinite prophylaxis; an assessment of anticoagulants is presented in accordance with the FORTA concept, which regulates the use of drugs in elderly patients. In conclusion, recommendations are formulated for the choice of an anticoagulant in patients with atrial fibrillation in the most common clinical situations. As a general rule, the choice of a particular drug should be individualized based on risk factors, tolerability, net clinical benefit, patient preference, potential adverse interactions, and other clinical characteristics.

**Keywords:** stroke prevention, atrial fibrillation, oral anticoagulants, therapy personalization

**For citation:** Maksimova MYu, Fonyakin AV, Geraskina LA. Prevention of ischemic stroke in atrial fibrillation from the point of view of a neurologist. Standards and real clinical practice. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (10): 1240–1245. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201105

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее частым видам нарушений ритма сердца, и ее инцидентность напрямую связана с возрастом человека [1]. Предполагается, что после 40 лет у каждого 4-го индивидуума в мире можно зарегистрировать ФП. В связи с тенденцией к старению населения ожидается, что в течение 30 лет число больных

с ФП удвоится [2]. ФП является единственным видом кардиальных аритмий, ассоциированным с тромбоэмболическими осложнениями, вследствие уникальности сочетания патогенетических механизмов тромбообразования [3, 4]. Так, при ФП происходят расширение полости левого предсердия, утрата его механической систолы, замедление кровотока, особенно в ушке левого предсердия. Указанное развивается

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фонякин Андрей Викторович** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., рук. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отд-ния. Тел.: +7(916)344-45-63; e-mail: fonyakin@mail.ru;

ORCID: 0000-0001-5452-2152

**Максимова Марина Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. 2-м неврологическим отд-нием. ORCID: 0000-0002-7682-6672

**Гераскина Людмила Александровна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отд-ния. ORCID: 0000-0002-1253-1082

✉ **Andrei V. Fonyakin.** E-mail: fonyakin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5452-2152

**Marina Yu. Maksimova.** ORCID: 0000-0002-7682-6672

**Liudmila A. Geraskina.** ORCID: 0000-0002-1253-1082

на фоне активации системы свертывания крови и нарушения функции эндотелия [5, 6]. Каскад синергических реакций существенно увеличивает риск тромбообразования в полости левого предсердия, наиболее часто – в его ушке, где в наибольшей степени замедлен кровоток. Проникновение тромба или его фрагмента через левый желудочек в аорту и далее в ее ветви приводит к развитию ишемического инсульта (при попадании в артерии мозга) либо системных эмболий (артерии кишечника, селезенки, почек, конечностей). Усиление риска тромбообразования в ушке левого предсердия также происходит на фоне его часто встречающихся морфологических особенностей/аномалий в виде повышенной трабекулярности и деформаций [7]. Все перечисленное логично предполагает, что самым эффективным способом предотвращения тромбообразования в левом предсердии при ФП служит бессрочная терапия пероральными антикоагулянтами. И действительно, в многочисленных исследованиях при неклапанной ФП, выполненных еще в конце 1980-х – начале 1990-х годов, включая метаанализ полученных результатов, убедительно продемонстрирована профилактическая эффективность антагониста витамина К (АВК) варфарина в профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий по сравнению с плацебо или ацетилсалициловой кислотой (АСК) [8, 9].

### **Пероральные антикоагулянты в профилактике ишемического инсульта при ФП: эффективность и безопасность**

Более 30 лет варфарин и другие АВК благодаря своей экстраординарной эффективности успешно применялись в профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений при ФП. В то же время наступило первое осознание проблем, связанных с индивидуальной чувствительностью при подборе дозировки АВК. Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозировку, необходимость в частом мониторинге для достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО) и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма являются основными причинами существенного ограничения клинического применения варфарина [10]. Более того, при лечении варфарином не всегда удается стабильно удерживать МНО в терапевтическом диапазоне. По данным метаанализа клинических исследований, в США среднее время, в течение которого МНО поддерживалось в целевом диапазоне, составляло лишь 55% времени периода наблюдения [11]. В российском фармакоэпидемиологическом исследовании терапия варфарином у больных с ФП была адекватной лишь в 8% наблюдений [12]. «Неудобство» варфарина объясняет, почему врачи зачастую предпочитают ему АСК, практически не требующую контроля каких-либо лабораторных показателей. Однако следует помнить, что применение АСК, в том числе в комбинации с клопидогрелом, для профилактики эмболических осложнений при ФП сопровождалось сопоставимым с АВК риском геморрагических событий, но значительно уступало в эффективности предупреждения инсульта и системных эмболий [13].

В настоящее время обнадеживающие результаты повышения эффективности профилактики ишемического инсульта при ФП связывают с широким использованием прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), изученных

в сравнительных с варфарином рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы. Первым из них, доказавшим свою эффективность и безопасность в предотвращении тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов при неклапанной ФП и получившим одобрение к клиническому применению, стал прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат [14].

В исследование RE-LY включены пациенты с ФП и дополнительными факторами риска инсульта, которым вслепую назначали дабигатран в фиксированных дозах (по 110 или 150 мг 2 раза в день) или открыто подбирали дозу варфарина, поддерживая МНО в целевом диапазоне (2,0–3,0). Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия [14]. По результатам исследования установлено, что у больных с ФП прием дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в день ассоциировался с частотой инсульта и системных эмболий, сходной с таковой на фоне варфарина, но с более низкой частотой больших кровотечений. Применение дабигатрана в дозировке 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином характеризовалось более низкой частотой инсульта и системных эмболий, сопоставимой частотой больших кровотечений и увеличением желудочно-кишечных кровотечений. При этом относительный риск (ОР) геморрагического инсульта у больных, получивших обе дозировки дабигатрана, был ниже в среднем на 74% по сравнению с группой варфарина.

Следующим ПОАК, зарегистрированным к клиническому применению по показаниям «профилактика инсульта и тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП», стал прямой ингибитор фактора Ха ривароксабан [15]. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ROCKET AF включались пациенты с ФП и умеренным или высоким риском инсульта [15]. Целью исследования было доказать, что ривароксабан по крайней мере не уступает варфарину по эффективности. В качестве первичного критерия эффективности использовалась комбинация, включавшая инсульт (ишемический или геморрагический) и системную эмболию. По результатам исследования ривароксабан не уступил варфарину по эффективности в профилактике инсульта и других тромбоэмболических событий при сопоставимой частоте больших кровотечений. ОР геморрагического инсульта в группе ривароксабана был ниже на 40% по сравнению с группой варфарина. В то же время частота желудочно-кишечных кровотечений при применении ривароксабана была выше [16].

Заслуживающие внимание результаты получены в сравнительном РКИ апиксабана с варфарином [17]. В двойном слепом исследовании ARISTOTLE пациенты с неклапанной ФП были рандомизированы для приема апиксабана по 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день для больных 80 лет и старше, при массе тела 60 кг и менее, уровне креатинина плазмы 133 мкмоль/л и более) или варфарина с целевым диапазоном МНО 2,0–3,0 [18]. Исходно дизайн исследования предполагал тестирование гипотезы о том, что исследуемый препарат не хуже, чем контрольный. Однако апиксабан оказался не только «не хуже» варфарина, но и убедительно продемонстрировал более высокие эффективность и безопасность. Частота основного исхода (инсульт и системная тромбоэмболия) составила 1,6% в год в группе варфарина против 1,27% в год – в группе апиксабана (снижение ОР составило 21% в сравнении с варфарином;  $p=0,01$  – для преимущества). Частота больших кровотечений была 3,09% в год на фоне лечения варфарином и 2,13% при лечении апиксабаном (снижение ОР по сравнению с варфарином составило 31%;  $p<0,001$ ) со статистически

значимым снижением на 50% внутримозговых ( $p < 0,001$ ) кровотечений в группе апиксабана. Также отмечено снижение риска больших кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином [18]. Суммарная частота инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений оказалась 4,11% в год на варфарине против 3,17% в год на апиксабана ( $p < 0,001$ ). Значительным результатом следует считать более низкие показатели общей смертности в группе апиксабана – 3,52% случаев по сравнению с группой варфарина – 3,94% ( $p = 0,047$ ). Инфаркт миокарда регистрировался с частотой 0,61% в год у получавших варфарин против 0,53% в год у получавших апиксабан.

Таким образом, в настоящий момент на российском рынке представлены три ПОАК, вариативных по фармакологическим характеристикам и имеющих свои отличительные особенности в отношении эффективности и безопасности применения при ФП в условиях разного риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, наличия инсульта в анамнезе, возраста пациента, сопутствующей патологии и т.д. Все три указанных средства являются препаратами первого выбора и одинаково предпочтительны перед варфарином при назначении пациентам с ФП [3]. Прямых сравнительных исследований ПОАК в рамках РКИ не проводилось, однако врач в определенной ситуации стоит перед выбором оптимального препарата для конкретного пациента. Мы постараемся объективно проанализировать достоинства и недостатки всех трех ПОАК, опираясь на результаты РКИ, их субанализов, данные постмаркетинговых исследований и страховых компаний.

### Сравнительные данные эффективности и безопасности применения ПОАК при ФП в РКИ и наблюдательных исследованиях

В 2014 г. под эгидой Американской академии неврологии вышли в свет сравнительные результаты оценки ОР разных исходов у пациентов с неклапанной ФП, получавших различные антитромботические средства, по сравнению с варфарином [19]. Дабигатран проанализирован исключительно в дозировке 150 мг 2 раза в день, так как дозировка 110 мг 2 раза в день в США не зарегистрирована. С варфарином сравнивали не только три означенных ПОАК, но и комбинацию трифлузала с аценокумаролом и клопидогрелом с АСК. Результаты последних заслуживают внимания, но находятся вне темы настоящей статьи. В итоге дабигатран и апиксабан обнаружили преимущества перед варфарином относительно частоты развития инсульта и системных эмболий, ривароксабан был сопоставим с варфарином. Дабигатран единственный из ПОАК оказался эффективнее варфарина в снижении риска ишемического инсульта. Риск интракраниальных кровотечений при использовании всех ПОАК был существенно ниже варфарина, что является неоспоримым преимуществом при выборе препарата для пациентов с высоким риском внутримозговых кровотечений, включая наличие геморрагического инсульта в анамнезе. В то же время для апиксабана риск больших кровотечений оказался статистически значимо ниже варфарина, тогда как для других ПОАК подобный риск сопоставим. В отношении гастроинтестинальных кровотечений апиксабан также имел преимущество перед дабигатраном и ривароксабаном: апиксабан был сопоставим с варфарином, другие ПОАК риск повышали [19].

Таким образом, эффективность, превосходящая варфарин в снижении риска инсульта/системной эмболии, свойственна дабигатрану 150 мг и апиксабану, снижение риска инсульта – дабигатрану 150 мг, снижение риска внутримоз-

репных кровотечений – всем ПОАК, снижение общей смертности, частоты больших кровотечений – только апиксабану, отсутствие нарастания риска желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином – апиксабану [20, 21].

В связи с меньшим риском геморрагических осложнений, выявленных у апиксабана по сравнению с варфарином, интерес представляет собой исследование AVERROES, выполненное с целью оценки эффективности апиксабана по сравнению со стандартной терапией АСК для профилактики инсульта и системной эмболии у неподходящих для терапии варфарином пациентов с ФП и повышенным риском инсульта [22]. Это исследование было запланировано и осуществлялось до внедрения в клиническую практику ПОАК. Пациенты с неклапанной ФП и по крайней мере одним дополнительным фактором риска инсульта рандомизированы в 2 группы: апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки или АСК (81–324 мг в день). Около 7% пациентов получали апиксабан в дозе 2,5 мг дважды в день. Показания к назначению более низкой дозы аналогичны исследованию ARISTOTLE. Первичная конечная точка включала инсульт или системную эмболию.

Средний период наблюдения составил 1,1 года. Исследование прекращено досрочно по причине отчетливого преимущества апиксабана: частота инсульта или системной эмболии составила 4,0% в год в группе АСК и 1,7% в год в группе апиксабана ( $p = 0,000004$ ). Превосходство апиксабана (как и любого другого антикоагулянта) над АСК не стало неожиданностью, однако внимание привлекла поразительно низкая частота кровотечений в группе апиксабана, сопоставимая с группой АСК. Так, частота больших кровотечений была сходной в 2 группах (1,2% в год в группе АСК и 1,4% в год – в группе апиксабана;  $p = 0,57$ ). При этом частота геморрагического инсульта в обеих группах составила всего 0,2% в год. Более того, сравнивая результаты, полученные в других исследованиях антитромботической терапии при ФП, частота кровотечений, зарегистрированная в исследовании AVERROES, была ниже [22].

В дополнительном субанализе данного исследования, получившем название AVERROES-MRI [23], одной из вторичных точек являлось сравнение влияния апиксабана и АСК на возникновение новых церебральных микрокровоизлияний у пациентов с ФП. В анализ включены 1180 пациентов (601 в группе апиксабана и 579 в группе АСК), которым выполняли магнитно-резонансную томографию при 1-м визите. Повторная магнитно-резонансная томография проведена в конце периода наблюдения в обеих группах пациентов. Установлено, что прием апиксабана не увеличил число новых церебральных микрокровоизлияний по сравнению с АСК ( $p = 0,47$ ).

Факт бесспорного преимущества апиксабана перед АСК в профилактике инсульта при неклапанной ФП при сопоставимых рисках кровотечений служит мощным аргументом против использования АСК при ФП, за исключением особых ситуаций (непереносимость любых пероральных антикоагулянтов, острый коронарный синдром, сосудистые вмешательства и т.д.). Назначение АСК при ФП зачастую оправдывается простотой, экономичностью и ложной безопасностью лечения, является решением исключительно популистским и в большей степени вредным, чем полезным.

Наличие более низких рисков кровотечений при лечении апиксабаном по сравнению с ривароксабаном можно попытаться объяснить кратностью приема в сутки двух препаратов: однократный для ривароксабана, двукратный – для апиксабана. Исследование фармакокинетики и фармакоди-

намики аписабана 2 раза в день и ривароксабана 1 раз в день у здоровых добровольцев выявило терапевтические суточные колебания концентрации препарата в крови, с несколько более высокими значениями для ривароксабана в первые часы после приема и несколько более низкими по окончании 24 ч [24]. Колебания концентрации ривароксабана характеризовались однокорной кривой, аписабана – двукорной. Однако показатель анти-Ха-активности (МЕ/мл) в течение первых часов после приема ривароксабана был отчетливо выше, а концу первых суток ниже по сравнению с аписабаном. Характер суточных колебаний сохранялся прежний с более плавной динамикой на фоне приема аписабана. Выявленный подъем анти-Ха-активности в первые часы после приема ривароксабана может объяснить более высокий риск кровотечений, а более низкий уровень анти-Ха-активности в конце первых суток – риск тромбозов. Показано, что дозирование препарата 2 раза в день обеспечивает стабильную гипокоагуляцию в течение всех суток [25], а меньшее соотношение минимальной и максимальной пиковых концентраций при двукратном приеме может способствовать увеличению эффективности и безопасности [26].

Эффективность и безопасность аписабана в сравнении с варфарином и другими ПОАК в условиях реальной клинической практики продемонстрированы в ретроспективном наблюдательном псевдорандомизированном когортном исследовании ARISTOPHANES [27]. Использованы объединенные данные медицинских страховых компаний США. Пациенты с клапанной ФП ( $n=466\ 991$ ) сгруппированы в когорты, исходно уравненные по степени риска, включая демографические характеристики, сопутствующие заболевания, сумму баллов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc и HAS-BLED. Оценивалась частота инсульта/системных эмболий и больших кровотечений. Сформированы группы сравнения: каждый ПОАК против варфарина, аписабан против дабигатрана и ривароксабана, дабигатран против ривароксабана. Обнаружено превосходство аписабана и дабигатрана по эффективности и безопасности над варфарином. Ривароксабан сопоставим с варфарином по двум позициям. При этом аписабан превосходил ривароксабан и дабигатран по снижению риска инсульта и кровотечений, за исключением (для дабигатрана) сопоставимого риска системных эмболий и геморрагического инсульта. Таким образом, у больных с ФП в условиях реальной клинической практики лечение аписабаном имело преимущество перед варфарином и другими ПОАК по суммарной клинической эффективности и «чистой» клинической выгоде.

### Чистая клиническая выгода применения ПОАК при ФП

Чистая клиническая выгода представляет собой интегративный показатель, объединяющий преимущества и риск того или иного препарата или метода лечения как для конкретного пациента, так и системы здравоохранения в целом. Этот показатель позволяет одновременно учесть эффективность и безопасность вмешательства, более наглядно оценить пользу и риски определенной терапии, ранжировать нежелательные эффекты по важности для прогноза с использованием поправочных коэффициентов [28]. Так, для варфарина и ПОАК чистая клиническая выгода рассчитывается как разница частоты инсульта и эмболий с вычетом разницы кровотечений. Метаанализ ПОАК по оценке чистой клинической выгоды с учетом частоты ишемического инсульта, системной эмболии, инфаркта миокарда, геморрагического инсульта и больших кровотечений, произведенный на основании анализа РКИ

III фазы, продемонстрировал убедительное преимущество аписабана перед варфарином (ОР 0,78, 95% доверительный интервал 0,70–0,87), тогда как у других ПОАК чистая клиническая выгода статистически значимо не отличалась от результатов лечения варфарином, хотя и имела тенденцию в свою пользу (ОР 0,93, 95% доверительный интервал 0,83–1,03) [29]. Примечательно, что в исследовании ARISTOTLE наименьший риск инсульта и больших кровотечений (т.е. чистая клиническая польза) при лечении аписабаном был минимален у пациентов 65 лет и старше [17]. Данная особенность терапии пероральными антикоагулянтами выявлена и для варфарина в сравнении с плацебо [30]. В полной мере чистая клиническая выгода лечения варфарином проявила себя в группе больных в возрасте 75–84 лет, и особенно в группе пациентов 85 лет и старше, что должно уменьшить опасения назначения пероральной антикоагулянтной терапии при ФП пациентам пожилого и старческого возраста.

Несмотря на то, что необходимость лечения пожилых пациентов с ФП с помощью ПОАК не вызывает сомнений, согласно мнению экспертов, на основании имеющихся клинических данных невозможно рекомендовать какой-либо из ПОАК в качестве препарата выбора у пожилых больных с ФП [31]. Рекомендуется индивидуальный подход с учетом риска кровотечений, коморбидности и других факторов, связанных с пациентом. С этой точки зрения интерес представляет сравнительный анализ рисков кровотечений в РКИ III фазы ПОАК у пожилых пациентов. Так, для обеих дозировок дабигатрана и ривароксабана в группах пациентов 65–74 и 75 лет и старше риски больших кровотечений сопоставимы с варфарином, тогда как в исследовании с аписабаном в аналогичных возрастных категориях риски кровотечений статистически значимо были ниже [32].

Продолжая тему пожилого возраста и выбора лекарственного средства, необходимо дать характеристику системы FORTA (FIT FOR THE AGED – уместно для пожилых), активно распространяющейся в мире. В рамках системы FORTA предполагалась выработка оценки не только конкретных лекарственных препаратов и их групп, но и подходов к лечению, таких как режимы дозирования, комбинирование лекарственных препаратов, полипрагмазия, экономические и социальные аспекты. Главной целью системы FORTA было предотвратить использование неподходящих опасных видов лечения у пожилых пациентов.

Первая публикация, посвященная концепции применения лекарственных препаратов у пожилых пациентов, вышла в 2008 г. и окончательно оформлена в 2012 г. [33, 34]. В ней на основании уже существующих рекомендаций по лекарственной терапии пожилым пациентам предложена градация препаратов на 4 класса:

- А – обязательный (рекомендуемый) препарат, четкое преимущество при определении соотношения эффективности/безопасность является доказанным у пожилых пациентов при данном показании;
- В – препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых пациентов, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности;
- С – препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасности, их следует избегать при наличии слишком большого количества лекарств из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов;
- D – препараты, назначения которых следует избегать у пожилых пациентов из-за отсутствия позитивных эффектов.



Согласно оценке по системе FORTA апиксабан обладает преимуществами перед другими пероральными антикоагулянтами в отношении эффективности, переносимости, безопасности и имеет класс А. Варфарин, обе дозировки дабигатрана и ривароксабан отнесены к классу В, аценокумарол – к классу С [35].

В рамках одной статьи сложно перечислить все клинические ситуации, с которыми может встретиться врач, инициируя терапию ПОАК пациенту с ФП. В первую очередь больной с ФП – это не только пожилой, но и полиморбидный пациент. Наличие хронического коронарного синдрома (стабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), инсульта в анамнезе, хронической болезни почек, высокого риска кровотечений и так далее осложняет выбор ПОАК и вызывает соответствующие вопросы [36]. В реальности всевозможные ситуации разрешимы и имеют под собой доказательную основу в виде разных рекомендаций, мнений экспертов и консенсусов, которые мы кратко суммируем в заключении [3, 37].

### Заключение

Таким образом, выбор конкретного антикоагулянта при ФП должен быть индивидуализирован на основании факторов риска, переносимости, чистой клинической выгоды, предпочтений пациента, потенциальных нежелательных взаимодействий и других клинических характеристик. Постоянно увеличивающийся приоритет ПОАК должен

мотивироваться не только отсутствием необходимости частого пожизненного лабораторного гемостазиологического контроля, но и эффективностью и безопасностью терапии. Так, при высоком риске ишемического инсульта и низком риске кровотечений препаратом выбора служит дабигатран 150 мг, при высоком риске кровотечений преимущество имеют апиксабан и дабигатран 110 мг, при желудочно-кишечных кровотечениях или их высоком риске, а также в пожилом и старческом возрасте предпочтение следует отдать апиксабану. При наличии хронического коронарного синдрома, нарушения функции почек и инсульта в анамнезе следует выбрать апиксабан и ривароксабан. Взвешенный индивидуальный подход к пациенту, комплексный анализ клинико-инструментальных данных и обоснованное использование средств, доказавших свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость в рамках основных стратегий профилактики инсульта, закладывает основы действенной профилактики тромбоземболических осложнений при ФП.

**Конфликт интересов.** Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора(ов), которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

**Conflict of interests.** This article was prepared with the financial support of Pfizer. The article expresses the position of the author(s), which may differ from the position of Pfizer.

### Список сокращений

АВК – антагонист витамина К  
АСК – ацетилсалициловая кислота  
МНО – международное нормализованное отношение  
ОР – относительный риск

ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
ФП – фибрилляция предсердий

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5. DOI:10.1001/jama.285.18.2370
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467. DOI:10.1161/STR.0000000000000375
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8. DOI:10.1161/01.str.22.8.983
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-4. DOI:10.1161/01.str.27.10.1760
- Yaghi S, Chang AD, Akiki R, et al. The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple classification system: A proof of concept study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(1):27-33. DOI:10.1016/j.jcct.2019.04.005
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492-501. DOI:10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Int Med*. 2007;146(12):857-67. DOI:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
- Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):967-73. DOI:10.1001/archinte.160.7.967
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):244-52. DOI:10.18553/jmcp.2009.15.3.244
- Гаврисюк Е.В., Игнатъев И.В., Сычев Д.А., Маринин В.Ф. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;1:42-7 [Gavrisiuk EV, Ignatiev IV, Sychev DA, Marinin VF. Analysis of the use of the indirect anticoagulant warfarin in patients with permanent atrial fibrillation in an outpatient setting. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2012;1:42-7 (in Russian)].
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel

- Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68845-4
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561
  15. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159(3):340-347. e1. DOI:10.1016/j.ahj.2009.11.025
  16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
  17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
  18. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432
  19. Culebras A, Messé SR, Chaturvedi S, et al. Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(8):716-24. DOI:10.1212/WNL.0000000000000145
  20. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):738-46. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.019
  21. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, et al. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on apixaban. *Adv Ther*. 2012;29(6):491-507. DOI:10.1007/s12325-012-0026-8
  22. Cucchiara BL, Kasner SE. Apixaban in atrial fibrillation: from bleeding cows to 21st century medicinal chemistry. *Stroke*. 2011;42(8):2376-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.619338
  23. O'Donnell MJ, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: AVERROES-MRI assessment study. *Am Heart J*. 2016;178:145-50. DOI:10.1016/j.ahj.2016.03.019
  24. Frost C, Song Y, Barrett YC, et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. *Clin Pharmacol*. 2014;6:179-87. DOI:10.2147/CPAA.S61131
  25. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl.):S24-33. DOI:10.1016/j.cjca.2013.04.002
  26. Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):776-86. DOI:10.1111/bcp.12106
  27. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933-44. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.020232
  28. Steg PG, Bhatt DL. Is There really a benefit to net clinical benefit in testing antithrombotics? *Circulation*. 2018;137(14):1429-31. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033442.
  29. Renda G, di Nicola M, De Caterina R. Net clinical benefit of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants versus warfarin in phase iii atrial fibrillation trials. *Am J Med*. 2015;128(9):1007-14.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2015.03.034
  30. Моисеев С.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов в возрасте 75–80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;4:5-14 [Moiseev SV. Anticoagulant therapy in patients aged 75–80 years and older with non-valvular atrial fibrillation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;4:5-14 (in Russian)].
  31. Patti G, Cavallari I, Hanon O, De Caterina R. The safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly. *Int J Cardiol*. 2018;265:118-24. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.02.066
  32. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. 2017;38(12):852-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehv643
  33. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for aged (FORTA). *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(44):2289-91. DOI:10.1055/s-0028-1091275
  34. Wehling M. Arzneimitteltherapie im Alter: Zu viel und zu wenig, was tun? Ein neues Bewertungssystem: fit for the aged (FORTA) [Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(44):2289-91. DOI:10.1055/s-0028-1091275
  35. Pazan F, Collins R, Gil VM, et al. A structured literature review and international consensus validation of forta labels of oral anticoagulants for long-term treatment of atrial fibrillation in older patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging*. 2020;37(7):539-48. DOI:10.1007/s40266-020-00771-0
  36. Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Ляхова Н.Л., Буторов В.Н. Как улучшить антикоагулянтную терапию у пациента с фибрилляцией предсердий? *Consilium Medicum*. 2020;22(5):40-8 [Kochetkov AI, Ostroumova OD, Liahova NL, Butorov VN. How to improve anticoagulant therapy in a patient with atrial fibrillation? *Consilium Medicum*. 2020;22(5):40-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200151
  37. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017;38(12):860-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehw069

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Проба Реберга–Тареева в оценке скорости клубочковой фильтрации

И.Н. Бобкова<sup>1</sup>, Е.С. Камышова<sup>✉1</sup>, Н.В. Чеботарева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

Представлена история разработки методов оценки фильтрационной функции почек, важным этапом которой стало внедрение способа определения скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева). В статье освещается диагностическое значение пробы Реберга–Тареева и ее место среди современных методов оценки скорости клубочковой фильтрации.

**Ключевые слова:** П.Б. Реберг, Е.М. Тареев, клиренс эндогенного креатинина, скорость клубочковой фильтрации

**Для цитирования:** Бобкова И.Н., Камышова Е.С., Чеботарева Н.В. Проба Реберга–Тареева в оценке скорости клубочковой фильтрации. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1246–1248. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201119

HISTORY OF MEDICINE

## The Rehberg–Tareev test in assessing the glomerular filtration rate

Irina N. Bobkova<sup>1</sup>, Elena S. Kamyshova<sup>✉1</sup>, Natalia V. Chebotareva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## Abstract

The history of glomerular filtration rate assessment is presented, an important step of which was the glomerular filtration rate evaluation by the endogenous creatinine clearance (known as the Rehberg–Tareev test). The article highlights the diagnostic value of the Rehberg–Tareev test and its place among modern methods for assessing glomerular filtration rate.

**Keywords:** Poul B. Rehberg, Evgeniy M. Tareev, endogenous creatinine clearance, glomerular filtration rate

**For citation:** Bobkova IN, Kamyshova ES, Chebotareva NV. The Rehberg–Tareev test in assessing the glomerular filtration rate. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (10): 1246–1248. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201119

Клубочковая фильтрация – физиологический процесс образования первичной мочи в результате ультрафильтрации из плазмы крови воды и растворенных в ней низкомолекулярных веществ через гломерулярный фильтр [1]. Интенсивность этого процесса оценивают по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая представляет собой объем (в миллилитрах) жидкой части плазмы крови, профильтровавшейся через стенку клубочковых капилляров в полость капсулы Шумлянского–Боумана за 1 мин. СКФ зависит от ряда как внепочечных, так и внутрипочечных факторов (в первую очередь величины почечного плазмотока, уровня фильтрационного давления, площади фильтрационной поверхности и массы действующих нефронов) и, отражая суммарную функцию всех нефронов, является интегральным показателем функционального состояния почек. В настоящее время показатель СКФ широко применяют для определения стадии хронической болезни почек, прогнозирования потребности в заместительной почечной терапии,

оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек и в общей популяции, особенно у пациентов с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, на уровень СКФ ориентируются при выборе доз лекарственных препаратов, экскреция которых осуществляется преимущественно почками (например, некоторых антибиотиков, антигипертензивных препаратов, антикоагулянтов, противоопухолевых средств, препаратов, применяемых для анестезии, и др.).

Разработка методов оценки фильтрационной функции почек имеет уже почти вековую историю. Одной из важных вех на этом длинном пути стала проба Реберга–Тареева, которая, несмотря на ряд ограничений в отношении точности измерения СКФ, и по сей день сохраняет свое значение в клинической практике.

У человека невозможно непосредственно измерить СКФ с помощью микропункций, как это делают в экспериментальных исследованиях на животных моделях. Однако

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Камышова Елена Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)344-48-38; e-mail: kamyshova-es@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

**Бобкова Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8007-5680

**Чеботарева Наталья Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) доц. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-2128-8560

✉ **Elena S. Kamyshova.** E-mail: kamyshova-es@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

**Irina N. Bobkova.** ORCID: 0000-0002-8007-5680

**Natalia V. Chebotareva.** ORCID: 0000-0003-2128-8560

ее можно оценить непрямыми методами, например по величине почечного клиренса (от англ. clearance – очищение) экзогенных или эндогенных веществ (маркеров), которые выводятся из организма человека преимущественно за счет клубочковой фильтрации. Определив отношение концентраций такого маркера в моче и сыворотке крови, а также объем выделенной за сутки мочи, можно рассчитать гипотетический объем крови, который должен пройти через почки в единицу времени для полной очистки от данного вещества. Эта величина и является показателем, характеризующим фильтрационную функцию почек.

Впервые использование клиренсового метода с экзогенным введением маркера для оценки фильтрационной функции почек описано датским физиологом Паулем Кристианом Брандтом Ребергом (P. Rehberg) в 1926 г. в статье под названием «The rate of filtration and reabsorption in the human kidney» («Скорость фильтрации и реабсорбции в почках человека») [2]. Автор оценивал концентрации креатинина в плазме крови и моче через определенные промежутки времени после приема внутрь 5 г креатинина, растворенного в 200 мл теплой воды. Примечательно, что, поскольку опыты предполагали повторные серии наблюдений на одном и том же субъекте и в связи с этим использование животных представлялось практически невозможным, все эксперименты автор проводил на себе. На основании результатов этих измерений рассчитана СКФ. Определенные сложности возникли с выбором вещества, которое должно было использоваться в качестве основы для расчетов, в итоге в результате предварительных экспериментов выбран креатинин, который к этому времени уже идентифицирован (1846 г.) как продукт метаболизма белка креатина, образующегося в мышечных волокнах и участвующего в их энергетическом обмене. Концентрации креатинина в плазме крови и моче определяли по колориметрическому методу Фолина (O. Folin) [3], основанному на реакции Яффе – реакции на креатинин, предложенной в 1886 г. немецким врачом Максом Яффе (M. Jaffe), которая заключается в способности креатинина в щелочной среде вступать в реакцию с пикриновой кислотой с образованием соединения красно-желтой окраски (реакция Яффе и по сей день лежит в основе колориметрических методов определения креатинина в моче и сыворотке крови).

Применение в рутинной практике пробы Реберга с экзогенным введением креатинина представляло определенные трудности, поскольку во время исследования было необходимо поддерживать концентрацию креатинина в крови на постоянном уровне, а для этого требовалось его внутривенное капельное введение. Кроме того, для повышения точности измерений требовались частый забор проб и исследование этого параметра в строго стандартизированных условиях, что создавало сложности для врачей и являлось обременительным для пациентов. Дальнейшие исследования продемонстрировали небезупречность использования креатинина в качестве маркера для оценки СКФ, что также ограничивало внедрение этого метода в клиническую практику. В частности, в 1935 г. американский нефролог Джеймс Августин Шеннон (J. Shannon) и американский физиолог Гомер Уильям Смит (H. Smith) опубликовали результаты клинических исследований, которые продемонстрировали значительную разницу в экскреции с мочой внутривенно введенных креатинина и инулина: концентрация креатинина в моче увеличивалась, а инулина – нет [4, 5]. Инулин – природный полисахарид (полимер фруктозы), который благодаря низкой молекулярной массе (5200 дальтон) свободно проникает через гломерулярную мембрану. Инулин не связывается с бел-

ками плазмы и остается свободно растворенным в ее жидкой части, он полностью переходит в ультрафильтрат и присутствует в нем в той же концентрации, что и в плазме крови. На основании полученных данных Д. Шеннона и Г. Смита пришли к заключению, что креатинин не только фильтруется в клубочках, но и секретируется почечными канальцами, следовательно, инулин в большей степени соответствует критериям «идеального» экзогенного маркера для оценки СКФ, чем эндогенный креатинин. Оценка СКФ по клиренсу инулина и в настоящее время считается «золотым стандартом» для определения фильтрационной функции почек и оценки адекватности использования того или иного вещества в качестве маркера клубочковой фильтрации. Однако помимо ограничений, присущих всем методам оценки СКФ по клиренсу экзогенных веществ, применение инулина также лимитировано его низкой растворимостью с образованием осадка и высокой стоимостью высокоочищенной формы препарата.

В 1936 г. через 10 лет после классической работы П. Реберга и почти одновременно с Д. Шенноном и Г. Смитом выдающийся отечественный интернист Е.М. Тареев, на тот момент уже известный своими трудами в области нефрологии, значительно упростил существовавшую ранее методику проведения пробы, предложив более удобную для применения в условиях реальной клинической практики модификацию, основанную на определении клиренса эндогенного креатинина. Модифицированный метод получил название «проба Реберга–Тареева».

Последующие научные исследования показали, что в физиологических условиях клиренс эндогенного креатинина действительно обеспечивается в основном клубочковой фильтрацией, в то время как при умеренном снижении функции почек его клиренс лишь немного выше, чем у эталонного инулина [6], указывая на возможное увеличение канальцевой секреции эндогенного креатинина у лиц со сниженной фильтрацией, что, по-видимому, несколько снижает точность определения СКФ с помощью этого маркера у данной категории пациентов.

Несмотря на некоторые ограничения, проба Реберга–Тареева по сей день сохраняет свое значение как метод оценки фильтрационной функции почек, в первую очередь при первичном и/или стационарном обследовании. Расчетные формулы, использование которых особенно целесообразно на амбулаторном этапе, не заменяют ее полностью. Более того, в ряде клинических ситуаций предпочтительно применение клиренсовых методов оценки СКФ, в частности при нестандартных размерах тела (пациенты с ампутацией конечностей, бодибилдеры), выраженном истощении или ожирении (индекс массы тела <15 или >40 кг/м<sup>2</sup>), беременности, заболеваниях скелетных мышц, быстром снижении функции почек (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острое повреждение почек), а также для определения безопасной дозы токсичных препаратов, выводимых почками (например, химиотерапия), решения вопроса о начале заместительной почечной терапии и т.д. [7]. В настоящее время при необходимости более точного определения СКФ в качестве маркера используют цистатин С, который постоянно образуется во всех типах клеток, свободно фильтруется, не реабсорбируется и не секретируется в почечных канальцах (т.е. соответствует критериям «идеального» маркера) и, следовательно, достоверно отражает состояние фильтрационной функции почек. Вместе с тем широкое использование методов оценки СКФ на основе цистатина С ограничено высокой стоимостью его определения.

В этой ситуации очевидно, что проба Реберга–Тареева (оценка СКФ по клиренсу эндогенного креатинина) в ближайшие годы сохранит еще свои позиции как доступный, воспроизводимый и недорогой метод исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

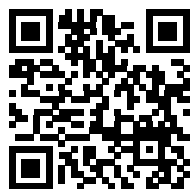
#### Список сокращений

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нефрология: руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000; с. 24–48 [Nephrology: a guide for physicians. Ed. IE Tareeva. Moscow: Medicine, 2000; p. 24–48 (in Russian)].
2. Rehberg PB. Studies on kidney function: the rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J.* 1926;20(3):447–60. DOI:10.1042/bj0200447
3. Delanghe JR, Speeckaert MM. Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for? *NDT Plus.* 2011;4(2):83–6. DOI:10.1093/ndtplus/sfq211
4. Shannon JA, Smith HW. The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorizinized man. *J Clin Invest.* 1935;14(4):393–401. DOI:10.1172/JCI100690
5. Shannon JA. The renal excretion of creatinine in man. *J Clin Invest.* 1935;14(4):403–10. DOI:10.1172/JCI100691
6. Miller BF, Winkler AW. The renal excretion of endogenous creatinine in man. Comparison with exogenous creatinine and inulin. *J Clin Invest.* 1938;17(1):31–40. DOI:10.1172/JCI100925
7. Хроническая болезнь почек. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2). Ссылка активна на 10.09.2021 [Chronic kidney disease. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2). Accessed: 10.09.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2021



OMNIDOCTOR.RU





## Поздравляем с юбилеем академика РАН Ирину Евгеньевну ЧАЗОВУ

5 октября 2021 г. академик РАН Ирина Евгеньевна Чазова отметила свой юбилей. Весь творческий и научный путь выдающегося кардиолога, доктора медицинских наук, профессора связан с научно-исследовательским Институтом клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, где она работает с 1987 г. В настоящее время Ирина Евгеньевна является заместителем генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, руководителем отдела гипертонии.

Многолетняя многогранная научная и практическая деятельность Ирины Евгеньевны посвящена изучению механизмов развития идиопатической легочной гипертензии, разработке методов диагностики, алгоритмов лечения этой редкой категории больных, внедрению инновационного метода лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии – рентгенэндоваскулярной баллонной ангиопластики легочных артерий. В области артериальной гипертензии следует отметить личный вклад Ирины Евгеньевны в изучение механизмов развития идиопатического гиперальдостеронизма, разработку патогенетического лечения этой тяжелой формы артериальной гипертензии; изучение связи между тяжестью синдрома обструктивного апноэ во сне у больных рефрактерной гипертензией и развитием фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, сердечной и почечной недостаточности; разработку алгоритмов диагностики и лечения этого синдрома на амбулаторном и стационарном этапах; разработку диагностических критериев метаболического синдрома, изучение поражений органов-мишеней и влияния на них различных лекарственных схем. Следует отметить значительный вклад И.Е. Чазовой в изучение артериальной гипертензии с коморбидностью (бронхолегочными, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа).

Ирина Евгеньевна – известный специалист в области артериальной и легочной гипертензии, автор более 600 научных работ, из них 8 монографий и 6 патентов. Индекс Хирша (Российский индекс научного цитирования) – 62. Под руководством И.Е. Чазовой выполнили диссертационные работы 29 кандидатов и 7 докторов медицинских наук.

И.Е. Чазова – президент Евразийской ассоциации кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, которые создавались при ее активном участии, вице-президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, почетный председатель Московского городского научного общества кардиологов, член Европейского общества кардиологов и Европейского общества пульмонологов.

Ирина Евгеньевна – главный редактор журналов «Системные гипертензии» и «Терапевтический архив», член редакционной коллегии журналов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Российский кардиологический журнал», «Рациональная фармакотерапия в кардио-

логии», «Кардиологический вестник», «Болезни сердца и сосудов», «Сердце», «Медицина критических состояний», «Ожирение и метаболизм» и международного журнала «Stroke» (российское издание).

В настоящее время академик РАН Ирина Евгеньевна Чазова заведует кафедрой кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, является председателем диссертационного совета Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Заслуги Ирины Евгеньевны отмечены множеством наград, среди которых Почетная грамота Правительства РФ за большой вклад в дело охраны здоровья населения и многолетний добросовестный труд (по Распоряжению Правительства РФ от 26.11.2013 №2197-р). 29.12.2016 Указом Президента РФ от 26.10.2016 И.Е. Чазова награждена медалью «За заслуги перед Отечеством». По итогам XI ежегодного Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия: от теории к практике» (18–20 марта 2015 г., Кемерово) 20.03.2015 Ирине Евгеньевне вручена награда – орден Почета Кузбасса. Медаль «За вклад в развитие кардиологии в Сибири» вручена во время проведения VI Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Трансляционная кардиология – путь к прогрессу!» (24–26 июня 2015 г., Томск).

В юбилейный день рождения в адрес Ирины Евгеньевны Чазовой сказано много теплых слов и замечательных пожеланий. В них выражение признания выдающихся профессиональных заслуг, глубокого уважения и любви всех, кому выпала честь работать совместно и под ее руководством. Ирина Евгеньевна не только с честью продолжает славную династию отца и наставника, всемирно известного кардиолога, академика РАН Евгения Ивановича Чазова, но и вносит свой неоценимый вклад в развитие кардиологии.

Имя академика Ирины Евгеньевны Чазовой входит в перечень имен высококлассных профессионалов – выдающихся ученых нашей страны, великих педагогов, широко известных в России и за рубежом.

Редакционная коллегия и редакционный совет журнала «Терапевтический архив» чествуют человека широкого кругозора, креативных предложений, оригинальных решений и желают дальнейшей плодотворной деятельности во благо отечественного здравоохранения.



OMNIDOCTOR.RU