

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

TOM 94

10.2022

CONSILIUM | OmniDoctor

«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 публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора 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. 335)

n.lazareva@omnidoctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 314)

j.astrakhantseva@omnidoctor.ru

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

По вопросам публикаций:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России» 43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 25.10.2022 Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз. Свободная цена

Адрес типографии: ООО «Радугапринт» 117105, Москва, Варшавское ш., д. 28A

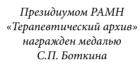
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

TOM 94

10.2022

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ







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. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, 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, чл.-кор. 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), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
- Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
- А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
- К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
- В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
- А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
- А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),
- Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),
- J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),
- М. LEJA (Рига, Латвия), К. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
- М. 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. 335)

n.lazareva@omnidoctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 314)

j.astrakhantseva@omnidoctor.ru

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

For publications:

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. 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: 25.10.2022 Format 60×90 1/8. The total circulation is 10 000 copies. Free price

Printing House: Radugaprint 28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

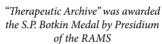
TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 94

10.2022

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL







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. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
- S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
- 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
- A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
- M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

J.P.

- 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), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),
- L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),
- A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),
- K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),
- V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),
- A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),
- A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),
- E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),
- M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

М.В. Шестакова, Е.А. Шестакова, И.А. Скляник, Ю.С. Стафеев

Ожирение и сахарный диабет - всегда ли вместе?

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.А. Колпакова, А.Р. Елфимова, Л.В. Никанкина, Е.А. Трошина

Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19

О.И. Венгржиновская, И.З. Бондаренко,

О.А. Шацкая, Л.В. Никанкина, В.Ю. Калашников,

М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

Адипокины и кардиореспираторная система у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева, Е.А. Хорошунова,

Д.А. Кудлай, И.В. Толмачев, Л.В. Спирина,

И.В. Мосиенко, В.Э. Юн, Е.И. Трифонова,

П.И. Захарчук, Т.Д. Вачадзе, Л.М. Шулико,

Д.Е. Галюкова, В.Э. Муталими

Композиционный состав тела при саркопении у лиц среднего возраста

Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, И.А. Кузина

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: общие подходы к выбору терапии

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ф.С. Соколов, А.К. Фоменко, М.К. Девкота, Н.Г. Андреев, А.В. Заборовский

Эффективность пробиотика Saccharomyces boulardii CNCM I-745 в рамках профилактики и лечения диареи у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

О.В. Мальцев, К.В. Касьяненко, К.В. Козлов, К.В. Жданов, И.И. Лапиков

Перспективы использования нуклеозидного аналога риамиловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.С. Аметов, А.В. Шабунин, Е.Ю. Пашкова, К.А. Амикишиева, И.И. Голодников, М.М. Тавобилов,

А.В. Власенко, А.Ю. Лукин

Ведение пациента с сахарным диабетом в исходе тотальной панкреатэктомии. Клиническое наблюдение

EDITORIAL ARTICLE

1131 Marina V. Shestakova, Ekaterina A. Shestakova, Igor A. Sklyanik, Iurii S. Stafeev

Obesity and diabetes - are they always together?

ORIGINAL ARTICLES

1136 Evgenia A. Kolpakova, Alina R. Elfimova, Larisa V. Nikankina, Ekaterina A. Troshina

> The role of systemic immune activation in the development of thyroid dysfunction in COVID-19

1143 Oksana I. Vengrzhinovskaya, Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaya, Larisa V. Nikankina, Victor Iu. Kalashnikov, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

Adipokines and the cardiorespiratory system in young patients with type 1 diabetes mellitus

1149 Iuliia G. Samoilova, Mariia V. Matveeva, Ekaterina A. Khoroshunova, Dmitry A. Kudlay, Ivan V. Tolmachev, Lyudmila V. Spirina, Igor V. Mosienko, Vera E. Yun, Ekaterina I. Trifonova, Polina I. Zakharchuk, Tamara D. Vachadze, Liudmila M. Shuliko, Daria E. Galiukova, Venera E. Mutalimi

1155 Nina A. Petunina, Milena E. Telnova,

Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosian, Irina A. Kuzina

Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: general approaches to the choice of therapy

Body composition in sarcopenia in middle-aged individuals

1163 Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksei K. Fomenko, Mikhail K. Devkota,

Nikolai G. Andreev, Andrew V. Zaborovsky

Efficacy of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 probiotic drug in the prevention and treatment of diarrhea in hospitalized patients with new coronavirus infection COVID-19

1171 Oleg V. Maltsev, Kristina V. Kasyanenko, Konstantin V. Kozlov, Konstantin V. Zhdanov, Igor I. Lapikov

> Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection

CASE REPORTS

1177 Alexandr S. Ametov, Alexey V. Shabunin,

Evgeniya Yu. Pashkova, Ksenya A. Amikishieva, Ivan I. Golodnikov, Mikhail M. Tavobilov,

Aleksey V. Vlasenko, Andrey Yu. Lukin

Management of a patient with diabetes mellitus after total pancreatectomy. Case report

ОБЗОРЫ

М.В. Алташина, Е.В. Иванникова, Е.А. Трошина

Интервальное голодание: эндокринные аспекты

М.Ш. Шамхалова, О.Ю. Сухарева, М.В. Шестакова

Субанализы исследования DAPA-CKD: новые данные по применению ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в терапии хронической болезни почек

Д.В. Трошина, Д.А. Андреев, А.В. Фомичева, А.Н. Воловченко, Б.А. Волель

Социальные и психологические факторы риска снижения приверженности терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

В.Ю. Калашников, М.С. Мичурова

Новые возможности антитромботической терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа и стабильной ишемической болезнью сердца с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений: исследования **ТНЕМІЅ, ТНЕМІЅ-ЧКВ**

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

М.С. Шеремета, М.О. Корчагина, Е.Д. Пешева, В.В. Фадеев

Радиоактивный йод в лечении болезни Грейвса: история и современное представление о радионуклидной терапии

И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова, Л.В. Недосугова, А.А. Тульский, Н.А. Петунина

Исторические аспекты диагностики и контроля сахарного диабета

REVIEWS

1182 Marina V. Altashina, Ekaterina V. Ivannikova, Ekaterina A. Troshina

Intermittent fasting: endocrine aspects: A review

1188 Minara S. Shamkhalova, Olga Yu. Sukhareva, Marina V. Shestakova

Sub-analyses of the DAPA-CKD study: new data on the use of sodium-glucose transporter type 2 inhibitor in the treatment of chronic kidney disease

1197 Daria V. Troshina, Denis A. Andreev, Anastasia V. Fomicheva, Alexey N. Volovchenko, Beatrice A. Volel

Social and psychological risk factors for decreased adherence among patients with atrial fibrillation

1204 Victor Iu. Kalashnikov, Marina S. Michurova

New opportunities of antithrombotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary heart disease for reducing the cardiovascular risk and cardiovascular complications: THEMIS, THEMIS-PCI trials

HISTORY OF MEDICINE

1211 Marina S. Sheremeta, Maria O. Korchagina, Ekaterina D. Pesheva, Valentin V. Fadeev

Radioactive iodine in the treatment of Graves' disease: history and modern concept of radionuclide therapy

1216 Irina A. Kuzina, Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosian, Milena E. Telnova,

Liudmila V. Nedosugova, Andrey A. Tulsky, Nina A. Petunina

Historical aspects of diagnosis and control of diabetes mellitus

BY-NC-SA 4.0

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Ожирение и сахарный диабет – всегда ли вместе?

М.В. Шестакова $^{\bowtie 1}$, Е.А. Шестакова 1 , И.А. Скляник 1 , Ю.С. Стафеев 2

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД 2) – два взаимосвязанных метаболических заболевания, широкое распространение которых охватило все развитые страны мира. Однако до 30% лиц с длительным анамнезом ожирения не имеют нарушений углеводного обмена. В статье представлены результаты многолетних исследований по изучению биологии жировой ткани у лиц с ожирением и СА 2 в сравнении с лицами с равным по длительности ожирением, но без СД 2. Сравнительный анализ гормональных, клеточных и генетических факторов двух групп пациентов показал, что $C\Delta$ 2 развивается у тех людей, у которых нарушаются пролиферация и адипогенная дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток (МСК) жировой ткани, развиваются гипертрофия адипоцитов, воспалительная инфильтрация макрофагами жировой ткани, что в совокупности приводит к усилению инсулинорезистентности и диабетогенному эффекту. В основе этих нарушений лежит нарушенная экспрессия генов, отвечающих за пролиферацию и адипогенную дифференцировку МСК. Перспективным направлением данной работы представляется изучение возможной обратимости патологических изменений МСК жировой ткани у больных с ожирением после значимого снижения массы тела и ремиссии СА 2. Возможность управления прогениторными клетками жировой ткани может представлять собой новую мишень для терапии и/или профилактики метаболических нарушений при ожирении.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, гормоны, адипоциты, мезенхимальные стволовые клетки, экспрессия генов **Для шитирования:** Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Скляник И.А., Стафеев Ю.С. Ожирение и сахарный диабет – всегда ли вместе? Терапевтический архив. 2022;94(10):1131-1135. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201880 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

EDITORIAL ARTICLE

Obesity and diabetes - are they always together?

Marina V. Shestakova[™], Ekaterina A. Shestakova¹, Igor A. Sklyanik¹, Iurii S. Stafeev²

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia;

Obesity and type 2 diabetes mellitus (DM 2) are two interrelated metabolic diseases widespread throughout the developed world. However, up to 30% of individuals with a long history of obesity do not have a carbohydrate metabolism disorder. This article presents the results of a multi-year study of adipose tissue biology in obese individuals with DM 2 compared with individuals with the same history of obesity without DM 2. Comparative analysis of hormonal, cellular, and genetic factors in two groups of patients showed that DM 2 occurs in individuals with abnormal proliferation and adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) of adipose tissue. It leads to adipocyte hypertrophy and inflammatory infiltration of adipose tissue macrophages, resulting in increased insulin resistance and diabetogenic effects. These disorders are due to abnormal expression of genes responsible for the proliferation and adipogenic differentiation of MSCs. The study of the possible reversibility of abnormal changes in adipose tissue MSCs in obese patients after significant weight loss and DM 2 remission appears to be a promising research direction. The ability to control adipose tissue progenitor cells may represent a new target for treating and preventing metabolic disorders in obesity.

Keywords: obesity, diabetes mellitus, hormones, adipocytes, mesenchymal stem cells, gene expression For citation: Shestakova MV, Shestakova EA, Sklyanik IA, Stafeev IuS. Obesity and diabetes - are they always together? Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1131–1135. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201880

Ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД 2) две ассоциированные друг с другом неинфекционные пандемии, охватившие население всех развитых стран мира и продолжающие нарастать по распространенности среди взрослых и детей, несмотря на усилия государственных систем здравоохранения и принимаемые социальные меры.

Распространенность ожирения и СД в мире

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 1 млрд людей с ожирением (650 млн взрослых, 340 млн подростков и 39 млн детей), и ожидается, что к 2025 г. их число увеличится еще на 167 млн человек [1].

Информация об авторах / Information about the authors

[™]**Шестакова Марина Владимировна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. диабетологии и диетологии, дир. Института диабета, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5057-127X

Шестакова Екатерина Алексеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6612-6851

Скляник Игорь Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. прогнозирования и инноваций диабета, эндокринолог отд. ожирения и патологии метаболизма ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-7768-4717

Стафеев Юрий Сергеевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0003-3514-3936

Marina V. Shestakova. E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5057-127X

Ekaterina A. Shestakova. ORCID: 0000-0001-6612-6851

Igor A. Sklyanik. ORCID: 0000-0002-7768-4717

Iurii S. Stafeev. ORCID: 0000-0003-3514-3936

²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

С эпидемией ожирения неразрывно связано увеличение численности больных СД 2. Сегодня в мире СД болеет каждый 10-й житель планеты. В 2021 г., согласно данным Международной диабетической федерации, насчитывалось 537 млн взрослых, больных СД, и прогнозируется прирост к 2030 г. до 643 млн человек [2]. Иными словами, ежегодно численность больных СД будет увеличиваться на 10-11 млн человек за счет пациентов из зоны «высокого риска», имеющих ожирение и предиабет, число которых сегодня превышает 540 млн [2].

По данным Международной диабетической федерации, в 2021 г. умерли 6,7 млн больных СД [2]. Только 10% этих людей погибают от причин, непосредственно связанных с СД, т.е. от диабетических ком, терминальной почечной недостаточности, гангрены и сепсиса. Основной же причиной гибели более 50-60% пациентов с СД 2 являются сердечно-сосудистые события: инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, сердечная недостаточность и др. [3].

Распространенность ожирения и СД в России

В России распространенность ожирения оценивается при проведении инициативных эпидемиологических общероссийских исследований (NATION, ЭССЭ-РФ) и выборочных наблюдений за состоянием здоровья, проводимых Росстатом [4-6]. Результаты, полученные в перечисленных исследованиях, проведенных в 2015-2018 гг., совпадают и свидетельствуют, что 25-30% россиян старше 18 лет имеют ожирение, т.е. индекс массы тела (ИМТ)≥30 кг/м², что составляет не менее 40 млн человек.

Распространенность СД оценивается как по статистическим формам Росстата, так и по данным «Регистра больных СД», который представляет собой электронную базу данных всех пациентов с СД на территории России, обратившихся в государственные лечебные учреждения страны. Методологическим и организационным референс-центром «Регистра СД» является ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». С 2014 г. Регистр заполняется в онлайн-формате. Согласно обоим источникам (Росстат и «Регистр СД») по данным обращаемости в лечебные учреждения в России на конец 2021 г. зарегистрированы около 5 млн больных СД, что составляет 3,5% населения [3,6].

Для объективизации данных об истинной распространенности СД в России в период 2013-2015 гг. по инициативе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проведено Российское эпидемиологическое исследование NATION, в ходе которого случайным образом отобраны 26 620 жителей различных регионов страны в возрасте 20-79 лет. Вероятность СД 2 устанавливалась по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c})≥6,5%, предиабета – при 5,7≤HbA_{1c}<6,5%. В результате СД 2 выявлен у 5,4% обследованных, при этом почти 55% больных не знали о своей болезни [4]. Это позволяет предположить, что истинное число больных СД 2 в России превышает официально зарегистрированное более чем в 2 раза. Таким образом, прогнозируемое число больных СД в России в настоящее время составляет около 10-12 млн человек. Кроме того, согласно результатам этого же исследования около 20% населения (25 млн человек) находятся в состоянии предиабета [4].

Всегда ли СД сопутствует ожирению?

Ожирение является мощным самостоятельным фактором риска развития СД 2. Даже при отсутствии генетической предрасположенности ожирение повышает риск развития СД 2 в 8 раз [7, 8], но при наличии отягощенного семейного анамнеза по СД 2 или предрасполагающих генов ожирение повышает риски развития СД 2 в 15 раз [7, 8].

В то же время анализ клинических исследований и данные собственных наблюдений показали, что даже длительное - более 30 лет - наличие ожирения, в том числе морбидного (ИМТ≥40 кг/м²), у 10-30% пациентов не сопровождается развитием СД 2 [9, 10]. Это может означать, что такие лица имеют некие «защитные» механизмы, препятствующие быстрому развитию СД 2 при выраженном ожирении.

В серии клинических и экспериментальных исследований группа ученых из Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» поставили цель осуществить поиск «протективных» механизмов (гормональных, клеточных, генетических), обеспечивающих «защиту» от быстрого «срыва адаптации» углеводного обмена при нарастающей массе адипоцитов.

Гормональные изменения у лиц с ожирением

При обследовании 2 групп пациентов с равной длительностью морбидного ожирения (18-20 лет) и различным статусом углеводного обмена - без СД 2 и с наличием СД 2 - установлено, что при равных ИМТ, площади общей массы жира и длительности ожирения пациенты с СД 2 отличались от пациентов без СД 2 значимо большей площадью висцерального жира, большей степенью инсулинорезистентности (ИР), более низкой базальной и стимулированной секрецией инсулина, но большей стимулированной секрецией глюкагона, а также в 3 раза более низким профилем стимулированной секреции глюкагоноподобного пептида-1 – ГПП-1 (**табл. 1**) [11]. ГПП-1 – это инкретиновый гормон желудочно-кишечного тракта, продуцируемый L-клетками слизистой оболочки подвздошной кишки в ответ на пероральный прием углеводов, стимулирующий секрецию инсулина [12].

Снижение стимулированной секреции инсулина в ответ на углеводную нагрузку у лиц с СД 2 согласуется с результатами предыдущих наблюдений, однако механизм отсутствия подавления уровня глюкагона после приема пищи у этих больных непонятен [13]. Возможно, недостаточное подавление уровня глюкагона происходит из-за снижения секреции ГПП-1, который не только стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой, но и является важным регулятором уровня глюкагона в постпрандиальный период [12].

Биология жировой ткани у лиц с ожирением

Остается неясным вопрос, каким же образом висцеральная жировая ткань оказывает диабетогенное влияние и способствует нарушениям углеводного обмена? Для ответа на этот вопрос у пациентов с ожирением с СД 2 и с нормальным углеводным обменом проанализированы образцы жировой ткани из двух депо - подкожного и висцерального. Образцы ткани получены у этих пациентов в ходе проведения бариатрических операций. Оценивались степень инфильтрации жировой ткани макрофагами, их фенотип (провоспалительный - М1 тип, или противовоспалительный - М2 тип) и размеры адипоцитов.

В результате выявлены существенные различия иммунофенотипа резидентных макрофагов жировой ткани и пролиферации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) у больных СД 2 и без СД 2. Так, в жировых депо у больных СД 2 выявлены нарушения дифференцировки, пролифе-

Таблица 1. Сравнение клинико-лабораторного и гормонального профиля больных с ожирением с С Δ 2 и без С Δ 2 Table 1. Comparison of clinical, laboratory, and hormonal profiles of obese patients with and without type 2 diabetes mellitus (DM 2)

	Больные с с	эжирением	6 (II 44)
	без СД 2	с СД 2	p (U-test)
ИМТ (кг/м²)	43,2 [40,3; 46,5]	42,3 [39,1; 48,3]	0,826
Длительность ожирения, годы	18 [15; 25]	20 [15; 27]	0,12
Площадь общей массы жира, %	47,5 [44; 49,1]	45,3 [40,2; 48,4]	0,129
Площадь висцерального жира, уровень	160 [140; 181]	225 [190; 280]	<0,000001
ИР в ходе клэмп-теста (М-индекс, мг/кг×мин)	4,1 [3,1; 5,0]	1,5 [1,0; 2,2]	<0,000001
Базальная секреция инсулина, НОМА-В%	231,2 [154,1; 321,8]	119,2 [62,0; 164,9]	<0,000003
Стимулированная секреция инсулина (индекс инсулиногенности, мЕд/ммоль)	29,3 [17,0; 58,1]	14,8 [4,9; 28,4]	<0,0005
Стимулированная секреция глюкагона (площадь под кривой, пмоль/л×ч)	17,3 [15,1; 19,4]	25,2 [22,8; 30,1]	<0,000001
Стимулированная секреция ГПП-1 (площадь под кривой, пмоль/л×ч)	68,8 [51,4; 84,8]	22,3 [19,3; 25,8]	<0,000001

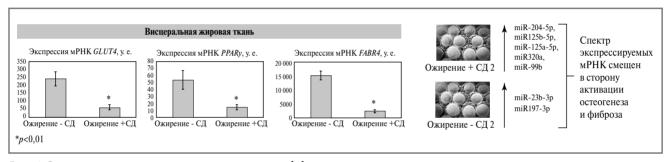


Рис. 1. Экспрессия генов-маркеров адипогенной дифференцировки в висцеральной жировой ткани пациентов с ожирением с СА 2 и без СА 2.

Fig. 1. Expression of adipogenic differentiation marker genes in visceral adipose tissue of obese patients with and without DM 2.

рации и самообновления МСК жировой ткани, что приводило к формированию крупных (гипертрофированных) адипоцитов. Размеры адипоцитов у пациентов с СД 2 в 1,5-2 раза больше, чем у больных без СД 2. Кроме того, у лиц с СД 2 наблюдалась в 2 раза большая инфильтрация жировой ткани, особенно висцеральной, макрофагами типа М1 и М2 со смещением их соотношения в сторону провоспалительной популяции макрофагов М1 типа, что указывало на повышенный уровень воспаления обоих жировых депо у больных СД 2. Напротив, адипоциты жировых депо больных без СД 2 отличались в 1,5-2 раза меньшими размерами и большим количеством клеток (гиперплазия клеток) [14]. Аналогичные результаты получены зарубежными авторами из Китая, повторившими дизайн нашего исследования и подтвердившими, что гипертрофия висцеральных адипоцитов у пациентов с ожирением сопряжена с выраженной ИР, сниженной секрецией инсулина и развитием СД 2 [15].

Таким образом, гипертрофия адипоцитов сопровождается инфильтрацией жировой ткани провоспалительными макрофагами, что способствует развитию ИР и последующих нарушений углеводного обмена.

Гены адипогенной дифференцировки у лиц с ожирением

Образцы висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением с СД 2 и без СД 2 исследованы в отношении

экспрессии генов адипогенной дифференцировки (мРНК GLUT4, PPARy и FABP4). Обнаружено значимое снижение экспрессии этих генов у лиц с СД 2 (рис. 1). Кроме того, в ходе изучения полногеномных профилей экспрессии мРНК и микроРНК обнаружены 7 дифференциально экспрессирующихся микроРНК с уровнем значимости <0,1 после поправки на множественность сравнений. Пять из них имели повышенный уровень экспрессии в группе пациентов с СД 2: miR-204-5p, miR125b-5p, miR-125a-5p, miR320a, miR-99b, а 2 имели повышенный уровень экспрессии в группе пациентов без СД 2: miR-23b-3p и miR197-3p. Эти 7 микроРНК нацелены на 2 группы генов: матриксные металлопротеиназы и гены сигнального пути трансформирующего фактора роста β (см. рис. 1). Полученные данные свидетельствуют, что у больных СД 2 в большей степени активированы гены, регулирующие не адипогенную, но остеогенную дифференцировку жировой ткани [16]. В настоящее время наличие антагонистических взаимоотношений между процессами адипогенной и остеогенной дифференцировок является достаточно известным фактом [17]. Таким образом, можно предположить, что риск развития СД 2 у лиц с ожирением выше в том случае, если имеется смещение дифференцировки МСК жировых клеток в остеогенном направлении, что препятствует адипогенной дифференцировке и тем самым способствует развитию инсулиновой резистентности.

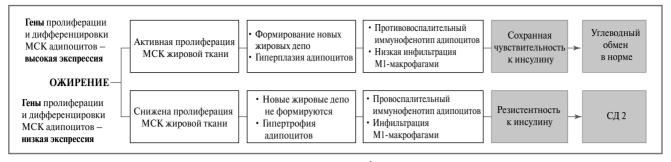


Рис. 2. Взаимодействие генетических, клеточных и гормональных факторов у лиц с ожирением, приводящее и не приводящее к развитию С Δ 2 [14].

Fig. 2. Interaction of genetic, cellular, and hormonal factors in obese individuals with and without DM 2 [14].

Взаимодействие «диабетогенных» гормональных, клеточных и генетических факторов при ожирении

Подводя итог проведенным исследованиям, можно констатировать, что риски развития СД 2 у лиц с ожирением определяются взаимодействием генетических, клеточных и гормональных факторов. Ключевым звеном риска диабетогенных изменений является активность генов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку МСК адипоцитов: СД 2 развивается у тех людей, у которых нарушены пролиферация и адипогенная дифференцировка стволовых клеток. У таких пациентов формируется дефицит жировых депо, и в условиях продолжающегося поступления килокалорий происходит гипертрофия (увеличение в размерах) и перерастягивание старых адипоцитов, что активирует инфильтрацию жировой ткани провоспалительными макрофагами. Развивается субклиническое воспаление с последующим снижением чувствительности ткани к инсулину и развитием СД 2.

Напротив, у людей с ожирением и сохранной генетической регуляцией адипогенной дифференцировки стволовых клеток жировой ткани происходит обновление жировых депо за счет гиперплазии (увеличения количества) адипоцитов, что сопровождается лишь незначительной воспалительной инфильтрацией макрофагами, при этом сохраняются резервы секреции гормонов (инсулина, ГПП-1), позволяющих преодолеть диабетогенное воздействие избыточной жировой массы.

Оба «сценария» последовательности событий у лиц с ожирением, приводящим к развитию СД 2, и ожирением без развития углеводных нарушений, основанных на генетической предрасположенности, перестройки клеточных и гормональных факторов, отражены на рис. 2.

Перспективы дальнейших исследований в области биологии жировой ткани

Хорошо известно, что снижение массы тела у лиц с ожирением приводит к улучшению метаболических показателей. Наиболее эффективны в этом плане бариатрические вмешательства, которые приводят к снижению массы подкожной и висцеральной жировой ткани до 20–30% и ремиссии СД 2 [18]. Остается ряд вопросов: обратимы ли патологические изменения функции МСК жировой ткани пациентов с ожирением и СД 2 на фоне снижения массы

тела и ремиссии СД 2 после бариатрических операций? Восстанавливается ли их пролиферативный и адипогенный потенциал? Снижается ли инфильтрация жировой ткани провоспалительными макрофагами? Как изменяется экспрессия генов, регулирующих биологию жировой ткани? К сожалению, количество клинических исследований, посвященных этому вопросу, пока крайне ограничено.

Впереди предстоит серия клинических и экспериментальных работ коллективов Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в рамках гранта РНФ 2022–2024 гг., которая позволит найти ответ на эти вопросы. Если гипотеза о ключевой роли МСК жировой ткани в предрасположенности к развитию СД 2 правильна, то обратимость патологии прогениторных клеток будет представлять новую мишень для терапии метаболических нарушений при ожирении.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. М.В. Шестакова – концепция работы, написание текста; Е.А. Шестакова – концепция работы, написание текста; И.А. Скляник – редактирование текста; Ю.С. Стафеев – редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors' contribution. The authors declare their authorship to meet the ICMJE criteria. Marina V. Shestakova — study concept, text writing; Ekaterina A. Shestakova — study concept, text writing; Igor A. Sklyanik — text editing; Iurii S. Stafeev — text editing. All authors contributed substantially to the study and preparation of the paper and read and approved the final version before publication.

Источник финансирования. Реализация проекта осуществляется в рамках гранта Российского научного фонда (РНФ) №22-15-00365.

Funding source. The project is implemented within the Russian Science Foundation (RSF) Grant No. 22-15-00365.

Список сокращений

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1 ИМТ – индекс массы тела ИР – инсулинорезистентность МСК – мезенхимальные стволовые клетки

СД – сахарный диабет СД 2 – сахарный диабет 2-го типа НbA₁₋ – гликированный гемоглобин

AUTEPATYPA/REFERENCES

- 1. World Health Organization. World Obesity Day 2022 Accelerating action to stop obesity. Available at: https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity. Accessed: 07.05.2022.
- 2. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 10th ed. 2021.
- 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 federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes Mellit. 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-12 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes Mellitus. 2016;19(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2004116-17
- 5. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в российской популяции - распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;6:123-30 [Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2018;236:123-30 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
- Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник/Росстат. М., 2021. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/ Zdravoohran-2021.pdf. Ссылка активна на 01.06.2022 [Health care in Russia. 2021. Statistical collection / Rosstat. Moscow, 2021. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf. Accessed: 06/01/2022 (in Russian)].
- 7. Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION. Сахарный диабет. 2020;23(1):4-11 [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, et al. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. Diabetes Mellitus. 2020;23(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12286
- Schnurr TM, Jakupović H, Carrasquilla GD, et al. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. Diabetologia. 2020;63(7):1324-32. DOI:10.1007/s00125-020-05140-5

- Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. Endocr Rev. 2020;41(3):bnaa004. DOI:10.1210/endrev/bnaa004
- Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Реброва О.Ю., и др. Сравнение анамнестических характеристик, особенностей образа жизни и сопутствующих заболеваний у пациентов с ожирением при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2020;17(4):332-9 [Shestakova EA, Yashkov YI, Rebrova OY, et al. Obesity with and without type 2 diabetes: are there differences in obesity history, lifestyle factors or concomitant pathology? Ozhirenie i metabolizm. 2020;17(4):332-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12701
- 11. 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 PAMH. 2018;73(5):344-53 [Shestakova EA, Sklyanik IA, Panevina AS, et al. Is absence of carbohydrate metabolism disorders in patients with prolonged history of obesity due to low insulin resistance or preserved insulin secretion? Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2018;73(5):344-53 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1027
- 12. Kieffer TJ, Francis Habener J. The Glucagon-Like Peptides. Endocr Rev. 1999;20(6):876-913. DOI:10.1210/edrv.20.6.0385
- 13. Scott RV, Bloom S. Problem or solution: The strange story of glucagon. Peptides. 2018:10036-41. DOI:10.1016/j.peptides.2017.11.013
- 14. Stafeev I, Podkuychenko N, Michurina S, et al. Low proliferative potential of adipose-derived stromal cells associates with hypertrophy and inflammation in subcutaneous and omental adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2019;33(2):148-59. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2018.10.011
- 15. Liu F, He J, Liu B, et al. Association of Omental Adipocyte Hypertrophy and Fibrosis with Human Obesity and Type 2 Diabetes. Obesity. 2021;29(6):976-84. DOI:10.1002/oby.23155
- 16. Brovkina O, Nikitin A, Khodyrev D, et al. Role of MicroRNAs in the Regulation of Subcutaneous White Adipose Tissue in Individuals With Obesity and Without Type 2 Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10840. DOI:10.3389/fendo.2019.00840
- 17. Chen Q, Shou P, Zheng C, et al. Fate decision of mesenchymal stem cells: adipocytes or osteoblasts? Cell Death Differ. 2016;23(7):1128-39. DOI:10.1038/cdd.2015.168
- 18. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med. 2013;273(3):219-34. DOI:10.1111/joim.12012

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2022



BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19

Е.А. Колпакова[™], А.Р. Елфимова, Л.В. Никанкина, Е.А. Трошина

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

Обоснование. Изучение цитокин-индуцированных тиреопатий в условиях пандемии коронавирусной инфекции является актуальной проблемой. С одной стороны, COVID-19 нередко сопровождается массивной гиперпродукцией цитокинов, вследствие чего можно ожидать усиления их воздействия на шитовидную железу (ШЖ), а с другой – не исключено, что биологическая терапия тоцилизумабом, имеюшим мошный иммуносупрессивный эффект, играет протекторную роль в отношении развития цитокин-индуцированных тиреопатий на фоне COVID-19. Результаты исследования могут стать начальным этапом для понимания механизмов вероятной компроментации тиреоидной функции у лиц с COVID-19.

Цель. Первичной конечной точкой исследования является оценка взаимосвязи уровней тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина свободного (ТЗсв) и тироксина свободного (Т4св) с маркерами воспалительного процесса. Вторичная конечная точка – выявление связи между значениями ТТГ, Т3св и Т4св и выживаемостью пациентов.

Материалы и методы. В одноцентровое одномоментное ретроспективное исследование включены 122 пациента, госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с клинико-лабораторной картиной COVID-19 и двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией. Для оценки функционального статуса ШЖ всем больным проводилось определение ТТГ, ТЗсв, Т4св, антител к тиреопероксидазе и антител к рецептору ТТГ. При опросе все пациенты отрицали наличие у них заболеваний ШЖ, при пальпации ШЖ патологических изменений не выявлено. Дополнительно у всех пациентов оценивали маркеры воспалительного процесса: интерлейкин-6, С-реактивный белок, степень поражения легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии легких, процент насыщения крови кислородом (SpO₂) по данным пульсоксиметрии, исходы лечения.

Результаты. Субклинический тиреотоксикоз выявлен у 5/122 (4%) пациентов. Уровень интерлейкина-6 статистически значимо отрицательно коррелировал со значениями ТТГ (r=-0,221; p=0,024) и ТЗсв (r=-0,238; p=0,015). Анализ уровня госпитальной смертности, стратифицированный по ТТГ, выявил статистически значимо более низкие значения ТТГ в группе умерших пациентов (p=0,012). Медиана ТТГ у выживших пациентов составила 1,34 [0,85; 1,80], у умерших – 0,44 [0,29; 0,99].

Заключение. Наше исследование показывает, что триггером тиреопатий при коронавирусной инфекции с большой вероятностью является повреждение ткани ШЖ провоспалительными цитокинами. Помимо патофизиологических аспектов тиреотоксикоза это исследование подчеркивает некоторые конкретные клинические аспекты, касающиеся клинической значимости и лечения тиреотоксикоза у пациентов с COVID-19, а именно высокий уровень госпитальной смертности.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, тиреотоксикоз, шитовидная железа, цитокиновый шторм **Для шитирования:** Колпакова Е.А., Елфимова А.Р., Никанкина Л.В., Трошина Е.А. Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции шитовидной железы при COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(10):1136-1142. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201879 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

The role of systemic immune activation in the development of thyroid dysfunction in COVID-19

Evgenia A. Kolpakova™, Alina R. Elfimova, Larisa V. Nikankina, Ekaterina A. Troshina

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The research of cytokine-induced thyropathies in the midst of continuing coronavirus infection (COVID-19) pandemic is a very important and urgent problem. On the one hand, COVID-19 is often accompanied by a massive overproduction of cytokines, so we can expect an enhanced cytokines effects impact on the thyroid gland. On the other hand, it is possible that biological therapy with tocilizumab, which has a powerful immunosuppressive effect, plays a protective role to the development of cytokines-induced thyropathies amidst COVID-19. The results of the study should be the starting point for understanding the mechanisms of possible compromise of thyroid function during COVID-19. Aim. The primary endpoint is to assess the relationship between the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), and free thyroxine (FT4) with the inflammatory process markers. The secondary endpoint is the identification of an association between TSH, FT3 and FT4 values, and patient survival.

Materials and methods. This retrospective, single-center study included 122 patients hospitalized at the National Medical Research Center for Endocrinology with a clinical and laboratory analysis of COVID-19 and bilateral polysegmental viral pneumonia. To assess the functional status of the thyroid gland all patients underwent observation of the TSH, FT3, FT4, antibodies to thyroid peroxidase, antibodies to the TSH receptor (AT-recTSH). The markers of the inflammatory process were assessed: interleukin-6, C-reactive protein, the degree of lung tissue damage according to multispiral computed tomography of the lungs, the percentage of blood oxygen saturation (SpO₂), the treatment outcomes.

Results. Five (4%) patients were found with subclinical thyrotoxicosis. Serum TSH values were inversely correlated with interleukin-6 (r=-0.221; p=0.024). Analysis of the level of hospital mortality, stratified by TSH, revealed statistically significantly lower TSH values in the group of deceased patients (p=0.012). The median TSH in surviving patients was 1.34 [0.85; 1.80], for the deceased 0.44 [0.29; 0.99].

Conclusion. Our research shows that the trigger of thyropathies in coronavirus infection is most likely thyroid tissue damage by the proinflammatory cytokines. This study shows some specific clinical aspects regarding the clinical relevance in patients with thyrotoxicosis and COVID-19, namely, the high hospital mortality rate.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, thyrotoxicosis, thyroid, cytokine storm

For citation: Kolpakova EA, Elfimova AR, Nikankina LV, Troshina EA. The role of systemic immune activation in the development of thyroid dysfunction in COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1136-1142. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201879

Информация об авторах / Information about the authors

[™]**Колпакова Евгения Александровна** – аспирант, врач-эндокринолог, сотрудник Координационного совета. E-mail: colpakova.ev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2283-8958

Evgenia A. Kolpakova. E-mail: colpakova.ev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2283-8958

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции с декабря 2019 г., согласно данным Университета Джона Хопкинса, унесла жизни более 3,8 млн человек. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) продолжает быстро распространяться по миру, поражая миллионы людей, а также оставляя последствия болезни со стороны различных органов и систем человека [1-3].

Несмотря на то, что основной мишенью вируса являются альвеолярные клетки 2-го типа легких, имеется достаточное количество научных публикаций о мультиорганном поражении при коронавирусной инфекции и внелегочном распространении инфекции [1]. Есть сообщения о потенциальном проникновении SARS-CoV-2 в такие эндокринные органы, как щитовидная железа (ЩЖ), гипофиз, гипоталамус и др. [1].

На сегодняшний день механизм повреждения ЩЖ при коронавирусной инфекции недостаточно изучен, также не изучены последствия COVID-19 со стороны данного органа, однако регулярно публикуются исследования на предмет функциональных нарушений ЩЖ после болезни [1-3].

Особенностью поражения SARS-CoV-2 является высокая аффинность S-гликопротеинов коронавируса к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2). Обнаружено, что многие эндокринные органы экспрессируют АПФ2: самые высокие уровни экспрессии АПФ2 – в яичках и ЩЖ, а самый низкий уровень обнаружен в гипоталамусе. Не исключено, что эндокринная система человека - это потенциальная мишень для проникновения SARS-CoV-2 [1].

Есть несколько теорий, объясняющих нарушения функции ЩЖ во время острого периода коронавирусной инфекции и после выздоровления (рис. 1):

- 1. Повреждение ЩЖ может быть следствием прямого действия вируса SARS-CoV-2 на клетки через рецептор АП Φ 2 [4–6].
- 2. Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 сопровождается гиперактивацией иммунной системы с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, так называемый цитокиновый шторм (ЦШ), и возможным развитием цитокин-индуцированных тиреопатий [1, 3]. Такой иммунный ответ напоминает, по крайней мере частично, активацию иммунной системы при иммуноопосредованных заболеваниях ЩЖ [4].
- 3. У пациентов с коронавирусной инфекцией возможна дисфункция оси гипоталамус-гипофиз-ЩЖ, что может быть связано с возможным повреждением SARS-CoV-2 клеток гипофиза/гипоталамуса с развитием центрального гипотиреоза [2].
- 4. Следующей возможной причиной изменения гормонального статуса ЩЖ в остром периоде болезни является синдром эутиреоидной патологии (СЭП), характеризующейся нормальной или низкой концентрацей тиреотропного гормона (ТТГ) сыворотки крови при низкой концентрации трийодтиронина свободного (ТЗсв) и нормальной тироксина свободного (Т4св) при тяжелом течении COVID-19 [1].

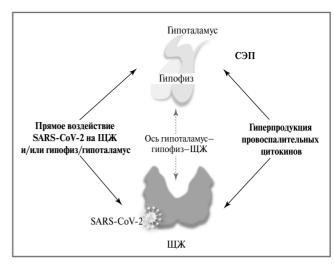


Рис. 1. Возможные причины нарушения функции ЩЖ при COVID-19 [1-4].

Fig. 1. Possible causes of thyroid dysfunction at COVID-19

В основе возникновения данной патологии лежит нарушение дейодирования Т4св в печени, изменение связывания гормонов ЩЖ с белками плазмы, нарушение секреции ТТГ [1].

В будущих исследованиях будут изучены интригующие связи между SARS-CoV-2 и аутоиммунитетом ЩЖ, а также предполагается потенциальное долгосрочное увеличение аутоиммунных заболеваний ШЖ после пандемии COVID-19.

Первичной конечной точкой исследования является оценка взаимосвязи уровней ТТГ, Т3св и Т4св с маркерами воспалительного процесса. Вторичной конечной точкой является выявление связи между значениями ТТГ, Т3св и Т4св и выживаемостью пациентов.

Материалы и методы Дизайн исследования

Одномоментное ретроспективное одноцентровое исследование.

Критерии включения

В исследование включены пациенты, госпитализированные по скорой медицинской помощи в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Установленный диагноз при поступлении: «Коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован/не идентифицирован. Внебольничная вирусная пневмония». Вирусная пневмония подтверждена у всех пациентов при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) легких при поступлении. У 43% (51/119) пациентов диагноз COVID-19 подтвержден методом полимеразной цепной реакции. В дебюте заболевания отмечалось повышение температуры до 39°C.

Набор пациентов проводился с 5 мая по 5 июня 2020 г. Исследование проведено на базе центра, переформированного

Елфимова Алина Ринатовна – врач-кибернетик отд. эпидемиологии эндокринопатий. ORCID: 0000-0001-6935-3187

Никанкина Лариса Вячеславовна – канд. мед. наук, и.о. зав. клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0001-8303-3825

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. - дир. Института клинической эндокринологии. ORCID: 0000-0002-8520-8702

Alina R. Elfimova. ORCID: 0000-0001-6935-3187

Larisa V. Nikankina. ORCID: 0000-0001-8303-3825

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов (n=122) на момент включения в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients (n=122) at the time of inclusion in the study

Возраст, лет	59 [47; 72]
Пол, мужской/женский	63/59 (52%/48%)
Гипертоническая болезнь	50 (41%)
СД 2-го типа	14 (11%)
СД 1-го типа	1 (0,8%)
Заболевания дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.)	12 (10%)

как стационар для пациентов с COVID-19 в соответствии с приказом Минздрава России №397 от 01.05.2020.

Все пациенты дали информированное согласие на обследование согласно требованиям локального этического комитета.

Критерии исключения:

- прием системных глюкокортикостероидов до госпитализании:
- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированные ранее заболевания ЩЖ.

Описание медицинского вмешательства

Всем включенным в исследование пациентам опрелелены:

- TTΓ;
- T4cB;
- T3cB;
- антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО);
- антитела к рецептору ТТГ;
- С-реактивный белок (СРБ);
- интерлейкин-6 (ИЛ-6);
- сатурация (SpO₂);
- выполнена КТ органов грудной клетки.

Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия с измерением степени насыщения крови кислородом (SpO₂) и мультиспиральная КТ легких при поступлении с определением процента поражения легочной ткани.

Обследование и лечение пациентов осуществлялись согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 6 (28.04.2020).

Методы регистрации исходов

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

• Уровни ТТГ, Т4св, Т3св, АТ-ТПО определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott).

Референсные значения для ТТГ – 0,25–3,5 мМЕ/л.

Референсные интервалы для Т3св – 2,6–5,7 пмоль/л, для Т4св – 9–19 пмоль/л.

- Исследование уровня антител к рецептору ТТГ проводили методом электрохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche).
- Маркеры воспаления: СРБ измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECH с8000 (Abbott). Определение ИЛ-6 выполнено с помощью иммуноферментного набора «Вектор-Бест» (Россия),

оптическую плотность измеряли на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer).

Референсные интервалы составляли: СРБ – 0,1–5 мг/л, ИЛ-6 – 0-10 пг/мл.

- Оценка объема изменений ткани легких проводилась с помощью программы обсчета Thoracic VCAR на AW Server 3.2. (General Electric). Автоматически определялся объем пораженной паренхимы и ее процент относительно неизмененной ткани легкого, который высчитывался как для всего легкого, так и для каждой его доли.
- Процент насыщения крови кислородом (SpO₂) оценивался по данным пульсоксиметрии.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ осуществлялся с использованием программ MS Excel и Statistica 13 (StatSoft, США). Для определения соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался тест Шапиро-Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы, 1 и 3-м квартилями (Me [Q1; Q3]), качественных - в виде абсолютных и относительных частот (п, %). Сравнение двух независимых групп для количественных показателей осуществляли при помощи критерия Манна-Уитни, сравнение трех независимых групп проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят как p=0,05.

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» одобрено проведение научно-исследовательской работы, выписка из протокола №397 от 05.05.2020. Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

Результаты

Характеристика пациентов

После применения критериев исключения в исследование включены 122 пациента. Пациенты госпитализированы в связи с ухудшением состояния, в дебюте заболевания отмечалось повышение температуры до 39°C.

Медиана возраста пациентов составила 59 лет [47; 72], соотношение мужчин/женщин 63/59 (52%/48%).

Так, 50/122 (41%) госпитализированных страдали гипертонической болезнью, заболевания органов дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.) наблюдались у 12/122 (10%) больных, 11% (14/122) составляли пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и 1/122 (0,8%) пациент с СД 1-го типа (табл. 1).

Результаты исследования

В зависимости от тяжести течения коронавирусной инфекции пациенты разделены на 2 группы [7]: группа А: пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 (повышение температуры тела более 38,5°C, SpO₂≤95%, отсутствие одышки в покое); группа Б: пациенты с тяжелым течением болезни (диспноэ, SpO₂≤93%, одышка в покое).

Всем пациентам выполнен анализ крови на ТТГ, Т3св и Т4св. Медиана ТТГ в группе пациентов со среднетяжелым течением составила 1,33 мМЕ/л [0,83; 1,80], в группе

Таблица 2. Сравнение групп пациентов средней тяжести и тяжелого течения COVID-19

Table 2. Comparison of groups of patients of moderate gravity and severe current COVID-19

Показатель	Средняя тяжесть (n=106)	Тяжелое состояние (n=16)	<i>р</i> , критерий Манна–Уитни	Вся группа (n=122)
ТТГ, мМЕ/л	1,33 [0,83; 1,80]	0,97 [0,52; 1,50]	0,148	1,30 [0,79; 1,77]
Т3св, пмоль/л	3,82 [3,31; 4,23]	2,30 [2,30; 4,04]	0,004	3,72 [3,13; 4,23]
Т4св, пмоль/л	13,37 [12,04; 14,78]	12,53 [11,60; 14,58]	0,268	13,28 [11,92; 14,94]

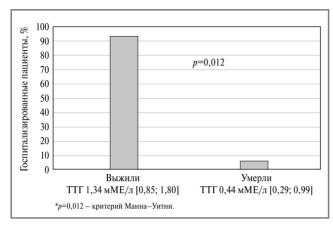


Рис. 2. Госпитальная смертность среди пациентов с COVID-19, стратифицированная по значениям ТТГ.

Fig. 2. Hospital mortality among patients with COVID-19, stratified by thyroid stimulating hormone (TSH) values.

пациентов с тяжелым течением - 0,97 мМЕ/л [0,52; 1,50] (р=0,148). Уровни Т3св у пациентов в тяжелом состоянии статистически значимо ниже, чем у пациентов со средней тяжестью течения COVID-19. Медиана Т3св в группе Б составила 2,30 пмоль/л [2,30; 4,04], в группе А – 3,82 пмоль/л [3,31;4,23] (p=0,004); **табл. 2**.

Субклинический тиреотоксикоз выявлен у 5 (4%) пациентов. Низкий Т3св выявлен у 19/122 (15,6%) пациентов. Манифестные тиреотоксикоз или гипотиреоз среди данной когорты не зафиксированы.

Не обнаружено значительной разницы в значениях ТТГ сыворотки крови между мужчинами и женщинами (р=0,794 - критерий Манна-Уитни). Статистически значимой корреляции между ТТГ и возрастом не получено (p=0,238, метод Спирмена).

За время работы ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» в качестве стационара для пациентов с COVID-19 зарегистрировано 8 смертей, что соответствует уровню внутрибольничной летальности 6,5% к общему числу госпитализированных больных за указанный период (n=122). Выполнен сравнительный анализ ТТГ между группами выживших и умерших пациентов. Медиана ТТГ у выживших пациентов составила 1,34 [0,85; 1,80], у умерших - 0,44 [0,29; 0,99]. Уровень госпитальной смертности значимо выше у пациентов с низким уровнем ТТГ (p=0,012 – критерий Манна-Уитни); рис. 2.

Корреляционный анализ значений гормонов ЩЖ, ТТГ и воспалительных маркеров

Лабораторное исследование ИЛ-6 и СРБ выполнялось всем пациентам с коронавирусной инфекцией (n=122). Высокие значения ИЛ-6 наблюдались у пациентов с низкими ТТГ и ТЗсв: уровень ИЛ-6 статистически значимо отрицательно коррелировал со значениями ТТГ (r=-0,221; p=0,024, метод Спирмена) и Т3св (r=-0,238; p=0,015 – метод Спирме-

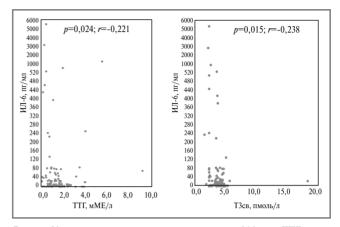


Рис. 3. Корреляционный анализ значений ИЛ-6 и ТТГ, ТЗсв (метод Спирмена).

Fig. 3. Correlation analysis of Interleukin 6 (IL-6) and TSH, Free Triiodthyronine (FT3) (Spirmen method).

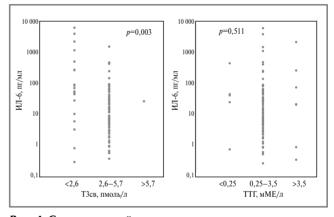


Рис. 4. Сравнительный анализ групп пациентов с низкими, нормальными и высокими значениями ТЗсв и ТТГ по уровню ИЛ-6 (критерий Краскела-Уоллиса).

Fig. 4. Comparative analysis of IL-6 (Kruskal-Wallis criterion) of groups of patients with low, normal and high TSH and FT3.

на), статистически значимой корреляции между значениями ИЛ-6 и Т4св не получено (p=0,738, метод Спирмена);

Выполнен сравнительный анализ групп пациентов с низким значением Т3св (<2,6 пмоль/л), нормальным Т3св (2,6-5,7 пмоль/л) и высоким Т3св (>5,7 пмоль/л) по уровню ИЛ-6 при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Медиана ИЛ-6 в группе пациентов с низким Т3св составила 63,2 [19,7; 386,5] пг/мл, в группе пациентов с нормальным Т3св - 9,3 [3,9; 30,4] пг/мл, с высоким Т3св - 26,9 пг/мл. Результаты сравнения указанных групп представлены на **рис.** 4 и в **табл.** 3 (p=0,003). Статистически значимых

Таблица 3. Различия между группами Т3св по $И\Lambda$ -6 (p=0,003 – критерий Краскела–Уоллиса).

Table 3. The differences between the groups of patients FT3 on the level of IL-6 (p=0.003, Kruskal-Wallis criterion)

	Т3<2,6 пмоль/л	Т3 2,6-5,7 пмоль/л	Т3>5,7 пмоль/л	Критерий Краскела-Уоллиса
ИЛ-6	63,2 [19,7; 386,5]	9,3 [3,9; 30,4]	26,9	p=0,003

Таблица 4. Различия между группами ТЗсв по SpO₂ (p=0,047 – критерий Краскела–Уоллиса)

Table 4. Differences between SpO₂ FT3 groups (p=0.047, Kruskal-Wallis criterion)

	Т3<2,6 пг/мл (n=20)	ТЗ 2,6-5,7 пг/мл	Т3>5,7 пг/мл (n=1)	Критерий Краскела-Уоллиса
SpO ₂ , %	93 [91; 96]	95 [93; 97]	99	p=0,047

различий между группами ТТГ, мМЕ/л: <0,25; 0,25-3,5, >3,5 по ИЛ-6 (p=0,511); **см. рис. 4**; и между группами Т4св пмоль/л: ≤8; 9–19; >20 по ИЛ-6 не выявлено (p=0,115 – критерий Краскела-Уоллиса).

Дополнительно проведен корреляционный анализ значений СРБ и ТТГ, Т4св и Т3св. Статистически значимой корреляции между значениями ТТГ и СРБ (р=0,136, метод Спирмена), между Т3св и СРБ (р=0,846, метод Спирмена), между Т4св и СРБ (p=0,242, метод Спирмена) не выявлено.

Одним из маркеров тяжелого течения коронавирусной инфекции является уровень SpO₂≤93% [7]. При корреляционном анализе значений ТЗсв и уровней SpO, методом Спирмена выявлена положительная умеренная корреляция (p<0,001, r=0,305); **рис.** 5. Значительно более низкие уровни SpO, наблюдались в группе пациентов с низким Т3св (p=0,047, критерий Краскела-Уоллиса); **см. рис.** 5. Медиана SpO₂ в группе пациентов с низким Т3св составила 93% [91; 96], в группе пациентов с нормальным Т3св – 95% [93; 97], с высоким Т3св – 99% (табл. 4).

Статистически значимой корреляции SpO₂ с уровнями Т4св (p=0,726) и ТТГ (p=0,506) не получено (метод Спирмена); **см. рис. 3**.

Биологическая терапия COVID-19 и тиреоидный профиль

Пациенты с развитием ЦШ (ИЛ-6>40 пг/мл) разделены на 2 группы: в 1-й группе пациенты получали тоцилизумаб - рекомбинантное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6, во 2-й группе пациентам с ИЛ-6>40 пг/мл проводилась базовая терапия основного заболевания [8]. На основании гипотезы, что иммуносупрессивный эффект генно-инженерной биологической терапии может оказывать протективную роль в отношении повреждения ЩЖ при развитии ЦШ, выполнен сравнительный анализ значений ТТГ в двух группах с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Выявлены различия на уровне статистической тенденции (р=0,080 - критерий Манна-Уитни): уровень ТТГ оказался выше в группе пациентов, получавших тоцилизумаб по поводу ЦШ. За пациентами продолжается динамическое наблюдение.

Обсуждение

Репрезентативность выборок

Исследование проведено по принципу сплошного, выборка формировалась из пациентов, проходивших лечение только в ФБГУ «НМИЦ эндокринологии», в связи с чем оценка репрезентативности выборки по отношению к общей популяции невозможна.

Сопоставление с другими публикациями

Тяжелое течение коронавирусной инфекции может осложняться развитием тиреотоксикоза, что подтверждено

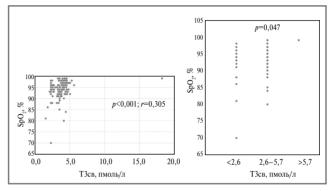


Рис. 5. Корреляционный анализ значений SpO₂ и T3св (метод Спирмена) и сравнительный анализ групп пациентов с низкими, нормальными и высокими значениями ТЗсв по уровню SpO, (критерий Краскела-Уоллиса).

Fig. 5. Correlation analysis of SpO₂ and FT3 (Spirmen method) values and comparison of groups of patients with low, normal and high FT3 values on SpO₂ level (Kruskal-Wallis criterion).

многими исследованиями [9-12]. Ученые регистрировали манифестацию тиреотоксикоза в остром периоде COVID-19, которая сопровождалась развитием сердечно-сосудистых катастроф у госпитализированных пациентов [9-12]. Выполненный нами анализ уровня госпитальной смертности, стратифицированный по ТТГ, выявил статистически значимо более низкие значения ТТГ в группе умерших пациентов, проходивших лечение на базе Федерального научного центра. Доктора из Италии показали конкретные аспекты, касающиеся клинической значимости тиреотоксикоза у пациентов с COVID-19 [9]. По представленным оценкам, у 16% пациентов с манифестным тиреотоксикозом тромбоэмболические осложнения развивались в 2 раза чаще, чем у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии [9]. Данная корреляция наряду с высокой распространенностью фибрилляции предсердий, а также высокой смертностью и более длительной госпитализацией группы пациентов с тиреотоксикозом позволяют говорить о важной клинической значимости данной патологии у больных COVID-19 и необходимости своевременной диагностики [9].

В нашей выборке субклинический тиреотоксикоз выявлен у 4% (5/122) пациентов, а исследователи из Первой клинической больницы Чжэцзянского университета Китая обнаружили тиреотоксикоз у 56% (28/50) пациентов [10]. При изучении функции ЩЖ у пациентов с COVID-19 на базе Миланского эндокринологического научного центра тиреотоксикоз обнаружен у 20,2% больных (58/287), а манифестный - у 31 пациента [9], что значительно выше встречаемости в общей популяции [13, 14].

Сравнительный анализ уровней ТТГ между группами пациентов с пневмонией одинаковой степени тяжести, но различной этиологии (одну группу составляли пациенты с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, другую – пациенты с вирусной/бактериальной пневмонией иной этиологии) показал более низкие значения ТТГ у больных COVID-19, что свидетельствует об уникальном повреждении ЩЖ при коронавирусной болезни (р<0,001) [10].

В проведенном исследовании выявлена тесная связь между изменениями тиреоидного профиля и высокими значениями маркеров ЦШ у пациентов с COVID-19. В изучаемой выборке значения ТТГ статистически значимо отрицательно коррелировали с ИЛ-6. Данная находка свидетельствует в пользу подтверждения гипотезы о повреждении ткани ЩЖ провоспалительными цитокинами при гиперактивации иммунной системы во время коронавирусной болезни. Корреляционный анализ в THYRCOV study также показал связь возникновения тиреотоксикоза и высоких значений ИЛ-6 (p<0,001) [9]. Доказательствами данной теории являются и обнаруженные различия значений ТТГ на уровне статистической тенденции в 2 группах пациентов с ЦШ (ИЛ-6>40 пг/мл), получавших терапию тоцилизумабом или симптоматическую терапию основного заболевания. Тоцилизумаб, обладая мощным иммуносупрессивным эффектом, может играть протекторную роль в отношении развития цитокин-индуцированных тиреопатий на фоне COVID-19 [15].

Фактически нарушение оси гипоталамус-гипофиз-ЩЖ происходит при тяжелых соматических заболеваниях у пациентов без сопутствующей патологии ЩЖ, формируя СЭП, характеризующийся низкими значениями ТЗсв, низкими или нормальными ТТГ и Т4св [16, 17]. Данные изменения происходят вследствие нарушения дейодирования Т4св, изменения связывания гормонов ЩЖ с белками плазмы и нарушения секреции ТТГ [16, 17]. Однако у исследуемых нами пациентов при низком/низконормальном уровнях ТТГ выявлены нормальные значения Т3св, что указывает на развитие тиреотоксикоза, а не СЭП. Аналогичные данные получены и в исследовании THYRCOV study [9]. Исследователи не выявили ни у одного из пациентов с низким ТТГ низких значений Т3св, и более чем у 1/2 из них значения Т4св оказались выше референсного диапазона.

Ограничения исследования

У всех пациентов функция ЩЖ оценивалась на фоне терапии низкомолекулярными гепаринами в качестве профилактики венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений COVID-19 [18]. Свойства гепарина повышать концентрацию свободных Т3 и Т4 впервые замечена D. Schatz и соавт. у 12 пациентов, проходивших лечение программным гемодиализом [19]. Дальнейшие исследования показали быстрое (в течение 2-15 мин) повышение (до 5 раз) концентрации Т4св после внутривенных инфузий гепарина [20]. Однако взятие образца крови более чем через 10 ч после последней инъекции гепарина и его незамедлительный анализ могут помочь снизить риск артефактной гипертироксинемии, хотя клиницисты должны иметь в виду, что небольшое повышение уровня Т4св может быть неизбежным [21].

Можно утверждать, что использование низкомолекулярного гепарина могло способствовать повышению уровня Т4св сыворотки крови наших пациентов, однако подавленные значения ТТГ скорее указывают на истинный тиреотоксикоз, чем на лекарственное вмешательство. Более того, разумно ожидать, что предполагаемая погрешность

оказалась незначительной, поскольку между биохимическим исследованием функции ШЖ и последним введением гепарина прошло не менее 6 ч.

Направления дальнейших исследований

В продолжение проведенного исследования планируется наблюдение за обследованными пациентами с оценкой функции ШЖ в динамике.

Заключение

Наше исследование и научные работы иностранных коллег показывают, что триггером тиреопатий при коронавирусной инфекции с большой вероятностью является повреждение ткани ЩЖ провоспалительными цитокинами. Помимо патофизиологических аспектов тиреотоксикоза это исследование подчеркивает некоторые конкретные клинические аспекты, касающиеся клинической значимости и лечения тиреотоксикоза у пациентов с COVID-19, а именно высокий уровень госпитальной смертности. Полученные результаты указывают на высокий риск развития цитокин-индуцированных тиреопатий у пациентов с COVID-19, что требует отдельного анализа и указывает на необходимость дальнейшего наблюдения за пациентами.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMIE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" (№397 от 05.05.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of National Medical Research Center for Endocrinology (protocol No. 397 from 05.05.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источники финансирования. Фрагмент работы (исследование маркеров воспалительного процесса (уровней ИЛ-6) выполнен при финансовой поддержке гранта РНФ «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация». Определение уровней ТТГ, Т4св, Т3св, а также

АТ-ТПО и антител к рецептору ТТГ выполнено в рамках НИР Рег. №АААА-А20-120011790180-4 «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий, как основа профилактики осложнений и персонализации лечения».

Funding sources. The fragment of the work (research of markers of the inflammatory process (levels IL-6) is carried out with the financial support of the grant PHP "Autoimmune endocrinology with polyorgan lesions: genomic, post-genomic and metaboloma markers. Genetic prediction of risks, monitoring, early predictors, personalized correction and rehabilitation".

Determination of levels of TSH, FT4, FT3, as well as antibodies to thyreoperoxidase and antibodies to the TSH receptor was performed as part of the state task AAAA-A20-120011790180-4 "Epidemiological and molecular-cellular characteristics of tumor, autoimmune and iodine-deficiency thyreopathies as a basis for prevention of complications and personalization of treatment".

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность пациентам, принявшим участие в проведении исследования.

Thanks. The authors express their sincere gratitude to the patients who took part in the study.

Список сокращений

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа

АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

ИЛ-6 - интерлейкин-6

КТ – компьютерная томография

СД - сахарный диабет

СЭП - синдром эутиреоидной патологии

Т3св - трийодтиронин свободный

Т4св – тироксин свободный

ТТГ – тиреотропный гормон

ЦШ – цитокиновый шторм

ШЖ – щитовидная железа

SPO₂ - степень насыщения крови кислородом

AUTEPATYPA/REFERENCES

- Chen W, Tian Y, Li Z, et al. Potential Interaction between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinology*. 2021;162(3):1-13. DOI:10.1210/endocr/bgab004
- Leow MKS, Kwek DSK, Ng AWK, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(2):197-202. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020;214. DOI:10.1016/j.clim.2020.108393
- Ruggeri RM, Campennì A, Deandreis D, et al. SARS-COV-2related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(7):737-59. DOI:10.1080/1744666X.2021.1932467
- Wei L, Sun S, Xu CH, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol.* 2007;38(1):95-102. DOI:10.1016/j.humpath.2006.06.011
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):1-7. DOI:10.1186/s40249-020-00662-x
- Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(1):115094. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094
- 8. Hill JA, Menon MP, Dhanireddy S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: Clinical outcomes, inflammatory marker kinetics, and safety. *J Med Virol.* 2021;93(4):2270-80. DOI:10.1002/jmv.26674
- Lania A, Sandri MT, Cellini M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. Eur J Endocrinol. 2020;183(4):381-7. DOI:10.1530/EJE-20-0335
- Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid*. 2021;31(1):8-11. DOI:10.1089/thy.2020.0363
- 11. Wang W, Su X, Ding Y, et al. Thyroid Function Abnormalities in COVID-19 Patients. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;11. DOI:10.3389/fendo.2020.623792
- Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. BMJ Case Rep. 2020;13(8):1-4. DOI:10.1136/bcr-2020-237336
- Carlé A, Andersen SL, Boelaert K, Laurberg P. Management of endocrine disease: Subclinical thyrotoxicosis: Prevalence, causes and choice of therapy. Eur J Endocrinol. 2017;176(6):R325-37. DOI:10.1530/EJE-16-0276

- 14. Fade JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34(1):77-84. DOI:10.1111/j.1365-2265.1991.tb01739.x
- Nugroho CW, Suryantoro SD, Yuliasih Y, et al. Optimal use of tocilizumab for severe and critical COVID-19: A systematic review and metaanalysis. F1000Research. 2021;10. DOI:10.12688/f1000research.45046.1
- Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The 'Euthyroid sick syndrome'. *Endocr Rev.* 1982;3(2):164-217. DOI:10.1210/edrv-3-2-164
- 17. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(8):1597-607. DOI:10.1007/s40618-020-01482-4
- 18. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191(7):9-14. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.024
- Schatz DL, Sheppard RH, Steiner G, et al. Influence of heparin on serum free thyroxine. J Clin Endocrinol Metab. 1969;29(8):1015-22. DOI:10.1210/icem-29-8-1015
- Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65(6):1259-64. DOI:10.1210/jcem-65-6-1259
- 21. Laji K, Rhidha B, John R, et al. Abnormal serum free thyroid hormone levels due to heparin administration. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2001;94(9):471-3. DOI:10.1093/qjmed/94.9.471

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2022



BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Адипокины и кардиореспираторная система у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

О.И. Венгржиновская И.З. Бондаренко, О.А. Шацкая, Л.В. Никанкина, В.Ю. Калашников, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

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

Ранний скрининг осложнений сахарного диабета (СД) – одно из приоритетных направлений здравоохранения. Большинство больных СД 1-го типа (СД 1) – это пациенты трудоспособного возраста. Для предупреждения их ранней инвалидизации необходимы новые стратегии первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Цель. Оценить прогностическую ценность адипокинов в отношении персонифицированного подхода к углубленному обследованию мололых пашиентов с СЛ 1.

Материалы и методы. В исследование включили 98 пациентов без ССЗ: 70 с СД 1 (средний возраст – 26,4±8,1 года) и 28 без СД (средний возраст – 27±9 лет). Всем участникам провели общеклиническое обследование, эргоспирометрию, эхокардиографию, биоимпедансометрию, у всех определили уровни адипокинов.

Результаты. Выявлены изменения в кардиореспираторной системе у пациентов с СД 1 в сравнении с лицами без такового: анаэробный порог достигался быстрее (p=0,001), максимальное потребление кислорода было ниже (p=0,048), метаболический эквивалент снижен (p=0,0001). Обнаружены признаки ремоделирования миокарда при С Δ 1: отмечалось увеличение относительной толщины стенок (p=0,001), задней стенки левого желудочка (p=0,001), индекса массы миокарда (p=0,049) – в сравнении с лицами без С Δ 1. Выявлены изменения в системе адипокинов: более высокие уровни резистина (p=0,002) и висфатина (p=0,001), более низкий уровень адипонектина (p=0,040) при С Δ 1. Обнаружена положительная взаимосвязь задней стенки левого желудочка с висфатином (p=0,014) и отрицательная – адипонектина с относительной толщиной стенок (p=0,018) при С Δ 1.

Заключение. При СД 1 даже в молодом возрасте наблюдаются многофакторные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые можно выявить еще на доклиническом этапе. Полученные данные могут быть использованы для выделения групп пациентов высокого риска развития ССЗ при СД 1, что может лечь в основу определения сроков начала превентивной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, спироэргометрия, кардиореспираторная система, висфатин, резистин, адипонектин, эхокардиография, биоимпедансометрия

Для цитирования: Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Никанкина Л.В., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Адипокины и кардиореспираторная система у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Терапевтический архив. 2022;94(10):1143-1148. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201889 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Adipokines and the cardiorespiratory system in young patients with type 1 diabetes mellitus

Oksana I. Vengrzhinovskaya, Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaya, Larisa V. Nikankina, Victor Iu. Kalashnikov, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Early screening of complications of diabetes mellitus (DM) is one of the priorities for public health. Most patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) are patients of working age. New strategies for the primary prevention of cardiovascular disease (CVD) are needed to prevent their early disability. Aim. To assess the predictive value of adipokines in relation to a personalized approach to the need for an in-depth examination of young patients with T1DM.

Materials and methods. The study included 98 patients without CVD: 70 patients with T1DM (mean age 26.4±8.1 years) and 28 patients without DM (mean age 27±9 years). All patients underwent a general clinical examination, the levels of adipokines were determined, ergospirometry, echocardiography, and bioimpedancemetry were performed.

Results. Changes in the cardiorespiratory system in patients with T1DM were revealed, in comparison with persons without T1DM: anaerobic threshold was reached faster (p=0.001), maximum oxygen consumption was lower (p=0.048), metabolic equivalent was reduced (p=0.0001). Signs of myocardial remodeling were found in the T1DM group: there was an increase in the relative wall thickness (p=0.001), the posterior wall of the left ventricle (p=0.001), myocardial mass index (p=0.049), in comparison with persons without T1DM. Changes in the adipokines system were revealed: higher levels of resistin (p=0.002) and visitatin (p=0.001), lower level of adiponectin (p=0.040) in T1DM. A positive correlation was found between posterior wall of the left ventricle and visfatin (p=0.014) and a negative relationship between adiponectin and relative wall thickness (p=0.018) in T1DM.

Conclusion. In T1DM, even at a young age, there are multifactorial changes in the heart, which can be detected even at the preclinical stage. The data obtained can be used to identify groups of patients at high risk of developing dangerous CVD in T1DM, which can form the basis for determining the timing of the start of preventive therapy.

Keywords: diabetes mellitus type 1, spiroergometry, cardiorespiratory system, visfatin, resistin, adiponectin, echocardiography, bioimpedancemetry For citation: Vengrzhinovskaya OI, Bondarenko IZ, Shatskaya OA, Nikankina LV, Kalashnikov VIu, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Adipokines and the cardiorespiratory system in young patients with type 1 diabetes mellitus. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1143–1148. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201889

Информация об авторах / Information about the authors

[™]Венгржиновская Оксана Игоревна – врач-эндокринолог. Tea.: +7(963)689-37-37; e-mail: vengrzhinovskay@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3370-8630

[™]Oksana I. Vengrzhinovskaya. E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3370-8630

Введение

Сахарный диабет (СД) - одно из самых распространенных заболеваний в мире. По данным Международной федерации диабета, на 2021 г. число взрослых пациентов (20-79 лет) с СД по всему миру составляло 537 млн, 10% из них – это пациенты с СД 1-го типа (СД 1). По прогнозам, общее число людей, живущих с диабетом, к 2030 г. вырастет ло 643 млн.

Подавляющее большинство больных СД 1 – пациенты трудоспособного возраста, и широкая распространенность осложнений СД среди этой группы несет огромный экономический ущерб [1]. При СД 1 смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) достигает 39%, это более чем 1/3 всех причин смертности в данной популяции. Наиболее часто у данных пациентов развиваются бессимптомные заболевания миокарда и артерий [2], что требует поиска дополнительных маркеров для оценки риска поражения сердечно-сосудистой системы (ССС).

Эргоспирометрия - метод исследования внешнего дыхания и состояния ССС в условиях дозированной физической нагрузки. Основными анализируемыми показателями являются объем потребления кислорода (VO₂max) и выделения углекислого газа (VCO₂max) на пике нагрузки; объем потребления кислорода за 1 мин (VO,, мл/мин); время максимальной нагрузки; дыхательный коэффициент - соотношение показателей потребления кислорода и выделения углекислого газа (RQ=VCO₂/VO₂); время перехода аэробного окисления на анаэробное – анаэробный порог (АП). При АП наступает развитие метаболического ацидоза, индуцированного высокой концентрацией лактата в крови [3]. Следующим важным показателем является метаболический эквивалент (МЕТ, мл/мин/кг) - он отражает эффективность кислородтранспортной системы и метаболические потребности организма. Метод эргоспирометрии помогает верифицировать кислородный долг организма [4] и может быть использован для оценки качества жизни пациентов с СД 1 и для раннего выявления групп повышенного риска развития неблагоприятных ССС.

Эхокардиография - метод ультразвуковой визуализации сердца и крупных сосудов для исследования их морфологических и функциональных изменений. Ее используют при диагностике хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и других ССЗ [5].

Адипокины - гормоны, секретируемые жировой тканью и оказывающие влияние на ССС посредством паракринной секреции в перикардиальную и периваскулярную жировую ткань [6]. Адипонектин снижает воспаление, подавляя секрецию фактора некроза опухоли α, ингибирует связывание моноцитов с эндотелием, снижает пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) [7]. Провоспалительные адипокины (резистин и висфатин) ускоряют пролиферацию ГМК, дестабилизируют атероматозные бляшки, усиливают каскад воспалительных реакций [8].

Биоимпедансометрия - метод измерения композиционного состава тела, который используют для оценки эффективности терапии ожирения, ХСН у пациентов на диализе [9]. Группы пациентов, сопоставимые по композиционному составу тела, дают более достоверные сведения при изучении фармакокинетики препаратов, а также при выявлении патогенеза заболеваний.

Совокупность указанных методов позволяет стратифицировать лица с СД 1 по группам риска развития ССЗ.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 2020 по 2022 г. В нем приняли участие 98 пациентов, сформировано 2 группы: 70 пациентов с СД 1 и 28 без СД. Критерии включения: возраст более 18 и менее 40 лет на момент исследования; длительность СД от 1 года и больше либо отсутствие СД; индекс массы тела – от 18,5 до 29,9 кг/м². Критерии исключения: снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²; наличие синдрома диабетической стопы; диабетическая ретинопатия препролиферативной и пролиферативной стадий; ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия любой степени и/или ХСН; нарушения ритма сердца и другие ССЗ; инсульт.

Полученные данные анализировали с помощью программ IBM SPSS Statistics 27 (2020 г.), Microsoft Excel 2019. Различия значений частот в подгруппах оценивали с помощью критерия χ^2 (точного решения Фишера) и критерия Манна-Уитни. Параметры имеют следующие обозначения: Ме [25; 75] – медиана, 25 и 75-й перцентили; п – объем анализируемой подгруппы; r - коэффициент линейной корреляции; р – достигнутый уровень статистической значимости. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%, или p<0,05.

План обследования обеих групп включал консультацию эндокринолога, кардиолога; клинический (Sysmex XN-1000) и биохимический анализы крови (Architect c8000); определение уровня гликированного гемоглобина с помощью анализатора D-10 Bio-Rad Laboratories, референсные значения: 4-6%; определение уровня тиреотропного гормона на аппарате Coba 6000 (Roche/Hitachi), референсные показатели лаборатории: 0,25-3,5 мМЕ/л. Количественное измерение уровней адипокинов сыворотки крови: уровень адипонектина и резистина определяли иммуноферментным методом (BioVendor),

Бондаренко Ирина Зиятовна – д-р мед. наук, врач-кардиолог, гл. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-5178-6029

Шацкая Ольга Александровна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, вед. науч. сотр. ORCID: 0000-0003-1831-8052

Никанкина Лариса Вячеславовна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, и.о. зав. клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0002-3199-4998

Калашников Виктор Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. кардиологии и сосудистой хирургии. ORCID: 0000-0001-5573-0754

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. диабетологии и диетологии, дир. Института диабета, зам. дир. ORCID: 0000-0003-3893-9972

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

Irina Z. Bondarenko. ORCID: 0000-0002-5178-6029

Olga A. Shatskaya. ORCID: 0000-0003-1831-8052

Larisa V. Nikankina. ORCID: 0000-0002-3199-4998

Victor Iu. Kalashnikov. ORCID: 0000-0001-5573-0754

Marina V. Shestakova, ORCID: 0000-0003-3893-9972

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

0.042

0,385

Липопротеины низкой плотности, ммоль/л

Тиреотропный гормон, мМЕ/л

Table 1. Clinical characteristics of patient groups (Q1; Q3 [Me])						
Характеристики	СД 1 (n=70)	Без СД (n=28)	p			
Мужчины/женщины	32/38	11/17	0,066			
Возраст, лет	24; 31 [27,5]	24; 32,7 [27]	0,839			
Индекс массы тела, кг/м²	21; 24 [22,3]	20; 22,9 [21,7]	0,061			
Длительность СД, лет	6; 16 [11]	-	_			
Жировая ткань, %	16,5; 28 [21,6]	15,5; 23,4 [20,5]	0,215			
Мышечная ткань, %	35; 44,1 [39,2]	37,8,44,2 [43]	0,061			
Гликированный гемоглобин, %	6,8; 9,4 [7,7]	5,0; 5,6 [5,3]	0,0001			

2,5; 3,6 [2,8]

0,9; 1,93 [1,4]

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов (Q1; Q3 [Me])

референсные значения: 18-39 мкг/мл и 3,5-6,2 нг/мл соответственно. Уровень висфатина измеряли набором для иммуноферментного анализа EIA-VIS-1 (RayBiotech), референсные значения: 9,8-282 нг/мл.

Электрокардиографию проводили на аппарате Cardioline ECG200s в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию - на Vivid S70N (GE Healthcare), биоимпедансометрию - на InBody 770, эргоспирометрию осуществляли по протоколу Брюса с помощью системы Shiller CS-200.

Цель исследования - оценить прогностическую ценность адипокинов в отношении персонифицированного подхода к углубленному обследованию молодых пациентов с СД 1.

Результаты

Сформированные группы пациентов сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, средней частоте сердечных сокращений (ЧСС), систолическому (САД) и диастолическому (ДАД) артериальному давлению, композиционному составу тела. Пациенты с СД 1 не различались между собой по уровню физической активности, типу сахароснижающей терапии, выраженности осложнений СД, т.е. факторам, способным повлиять на показатели газообмена. Клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

При оценке метаболических показателей, показателей кардиореспираторной системы (КРС) и гемодинамики (табл. 2) в группе пациентов с СД 1 в сравнении с группой без СД 1 снижен МЕТ (р=0,0001). В группе пациентов с СД 1 отмечено снижение VO max (p=0,048) и более быстрое достижение АП (p=0,001).

При оценке структурно-функциональных показателей ССС в группе пациентов с СД 1 выявлены достоверные различия в сравнении с группой без СД 1: увеличение индекса массы миокарда (р=0,049), толщины задней стенки левого желудочка – 3CЛЖ (p=0,001) и относительной толщины стенок – OTC (p=0,001).

В системе адипокинов при СД 1 обнаружены достоверные различия: повышение уровня висфатина (р=0,001) и резистина (p=0,002) и снижение адипонектина (p=0,040) – в сравнении с группой без СД 1.

Корреляционный анализ без разделения пациентов на группы выявил отрицательную взаимосвязь висфатина с МЕТ (p=0,017; r=-0,240), с минутой наступления АП (p=0,021; r=-0,233), c длительностью максимальной нагрузки (p=0,017; r=-0,241); висфатина с ЗСЛЖ (p=0,021; r=-0,233) и с ОТС (p=0,021; r=-233), резистина с ОТС (p=0,008; r=0,268); адипонектина с ОТС (p=0,005; r=-0,282).

2,1; 2,8 [2,6]

0,9;1,8[1,3]

В группе пациентов с СД 1 отмечены корреляционные взаимосвязи: длительность максимальной нагрузки с содержанием мышечной (p=0,017; r=-284) и жировой ткани (p=0.002; r=-257), VO₂max с толщиной ЗСЛЖ (p=0.008; r=316), а также взаимосвязи адипокинов: уровня висфатина с толщиной ЗСЛЖ (p=0,014; r=292), уровня адипонектина с ОТС (p=0,018; r=-281).

Обсуждение

У молодых пациентов с СД 1 первичное поражение ССС, как правило, не имеет клинических проявлений, что приводит к поздней диагностике и позднему началу терапии [10].

В ходе исследования выявлены достоверные различия в работе КРС у пациентов с СД 1 в сравнении со здоровыми сверстниками: достоверное снижение VO max, MET, более быстрое достижение АП и минуты максимального уровня нагрузки. При этом толерантность к физической нагрузке не различалась в обеих группах.

Предположительно, снижение VO, max уменьшает перфузию кислорода в работающих мышцах, что приводит к снижению чувствительности мышечной ткани к сосудорасширяющему действию инсулина. В условиях тканевой гипоксии увеличивается выделение углекислого газа, приводя к быстрому достижению АП [11]. В проведенном исследовании выявлено раннее достижение АП у молодых пациентов с СД 1 без ССЗ. В клинической практике это является прогностически неблагоприятным признаком и способствует развитию ХСН неишемического генеза [12].

Теоретически причиной снижения эффективности работы КРС может быть нарушение окислительного метаболизма в митохондриях: при СД снижается способность мышц окислять субстраты и, следовательно, снижается потребление кислорода [11]. Кроме того, ранняя потеря мышечной массы при СД 1 и увеличение количества гликолитических волокон также приводят к снижению показателей КРС [13]. Группы в исследовании сопоставимы по содержанию мышечной ткани, но при этом показатели КРС снижены у пациентов с СД 1.

В ходе работы у пациентов с СД 1 выявлены структурно-функциональные изменения миокарда: увеличение индекса массы миокарда левого желудочка, толщины ЗСЛЖ и ОТС. Данные изменения влияют на геометрию сердца, являясь субстратом для формирования диастолической

Таблица 2. Сравнение метаболических показателей, показателей газообмена и гемодинамики в группе пациентов с С Δ 1 и в группе контроля (Q1; Q3 [Me])

Table 2. Comparison of metabolic parameters, parameters of gas exchange and hemodynamics in the group of patients with type 1 diabetes mellitus and the control group (Q1; Q3 [Me])

Показатели	СД 1 (n=70)	Без СД (n=28)	* p
МЕТ, мл/мин/кг	6; 9,6 [8]	8,9; 10,9 [10,2]	0,0001
АП, мин	4; 7 [5,4]	6; 7,4 [6,5]	0,001
${ m VO}_2{ m max},$ $\pi/{ m muh}$	1,4; 2,1 [1,8]	1,7; 2,5 [2]	0,048
Максимальная нагрузка, мин	7,9; 9,9 [9]	8,9; 10,8 [9,9]	0,004
САД, мм рт. ст.	98; 128 [114]	94; 124 [110]	0,21
ДАД, мм рт. ст.	61; 79 [74]	60; 77 [72]	0,38
ЧСС средняя, уд/мин	71; 90 [79]	74; 84 [78]	0,504
Индекс левого предсердия, мл/м ²	23,4; 27 [25]	24,3; 27,9 [26,2]	0,252
Индекс правого предсердия, мл/м ²	18; 22 [20]	17,9; 22 [20]	0,564
Межжелудочковая перегородка, см	0,7; 0,9 [0,9]	0,7; 0,8 [0,8]	0,210
Конечный диастолический размер, см	4,3; 4,8 [4,5]	4,4; 4,8 [4,5]	0,719
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м²	67; 81 [74]	63,5; 72,5 [69,5]	0,049
ЗСЛЖ, см	0,8; 0,9 [0,8]	0,7; 0,8 [0,8]	0,001
ОТС, относительные единицы	0,35; 0,41 [0,38]	0,32; 0,36 [0,34]	0,001
Фракция выброса, %	57; 63 [60]	59; 63 [61]	0,301
Адипонектин, мкг/мл	6,6; 11,7 [8,6]	8,1; 13,1 [10,1]	0,040
Резистин, нг/мл	4,5; 7,6 [5,7]	3,8; 5,7 [4,7]	0,002
Висфатин, нг/мл	65,1; 89,3 [77,2]	41,2; 64,7 [49,5]	0,001

^{*}По критерию Манна-Уитни.

дисфункции левого желудочка и развития ХСН [14]. У пациентов с СД рано формируется диастолическая дисфункция при нормальной фракции выброса ЛЖ и в отсутствие гипертрофии миокарда [15]. Возможной причиной ремоделирования миокарда при СД 1 является увеличение метаболизма неэстерифицированных жирных кислот в миокарде, что подавляет окисление глюкозы и нарушает скорость внутриклеточных каскадных реакций, в результате чего возникают нарушения в работе кардиомиоцитов: повышается чувствительность к гипоксии и реперфузионному повреждению миокарда [16]. Ремоделирование внеклеточного матрикса участвует в развитии нарушения сократительной функции миокарда [17]. Таким образом, указанные факторы могут значимо влиять на работу КРС у пациентов с СД 1 и определять развитие ССЗ.

У молодых лиц с СД 1 выявлены повышение уровня провоспалительных адипокинов (резистина, висфатина) и снижение уровня противовоспалительных адипокинов (адипонектина), связь уровней висфатина с толщиной ЗСЛЖ и адипонектина с ОТС. Адипонектин участвует в антиатерогенной защите. Дефицит рецепторов к адипонектину в эндотелиоцитах сопровождается снижением продукции моноксида азота [18]. Кроме того, адипонектин подавляет пролиферацию ГМК и снижает накопление липидов в макрофагах, подавляет их переход в пенистые клетки [19]. Циркулирующий адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину, стимулирует утилизацию глюкозы скелетными мышцами, подавляет глюконеогенез [20]. Низкий уровень адипонектина может быть использован как предиктор развития ССЗ: доказано, что концентрация адипонектина ниже 4 мкг/мл ассоциирована

с увеличением риска развития ишемической болезни сердца в 2 раза [21].

Резистин и висфатин относятся к провоспалительным адипокинам. Они оказывают атерогенное действие: ускоряют пролиферацию ГКМ, ремоделирование сосудов, дестабилизируют атероматозные бляшки и снижают экспрессию синтетазы оксида азота [22]. Ряд исследований подтверждает влияние высокого уровня резистина на развитие инсулинорезистентности [23] и увеличение риска развития ХСН [24].

Дисбаланс уровней провоспалительных и противовоспалительных адипокинов при СД 1 может являться одним из первых сигналов поражения ССС или одним из пусковых механизмов, влияющих на снижение функциональных возможностей КРС у лиц с СД 1, что может быть использовано в разработке персонифицированного подхода к обследованию молодых пациентов с СД 1.

Нарушения в КРС и системе адипокинов у молодых пациентов с СД 1, не имеющих клинических проявлений ССЗ, возможно, имеют многофакторный патогенез и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Выявлено увеличение уровня провоспалительных адипокинов (резистина, висфатина) и снижение противовоспалительных адипокинов (адипонектина) у молодых пациентов с СД 1, а также их связь со структурными изменениями в миокарде.

Отмечено значительное снижение эффективности работы КРС у молодых пациентов с СД 1 при сохраненной высокой толерантности к физической нагрузке, достоверно не отличающейся от здоровых сверстников. При этом процентное содержание мышечной и жировой ткани достоверно не различалось в группах лиц с СД 1 и без СД.

Ухудшение в работе КРС у пациентов с СД 1 не может быть объяснено процессами ремоделирования миокарда.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование поддержано правительством. Госзадание «Клинико-патогенетические механизмы и факторы, определяющие развитие кардиомиопатий при сахарном диабете и других эндокринопатиях» (АААА-А20-120011790178).

Funding source. The study was supported by Governmental. Task, assignment number AAA-A-A20-120011790178.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», протокол № 24 от 24.11.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of National Medical Research Center for Endocrinology, No. 24 from 24.11.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АП – анаэробный порог

ГМК - гладкомышечные клетки

ДАД - диастолическое артериальное давление

ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка

КРС - кардиореспираторная система

ОТС - относительная толщина стенок

САД – систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СЛ 1 – сахарный диабет 1-го типа

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССС - сердечно-сосудистая система

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧСС - частота сердечных сокращений

МЕТ - метаболический эквивалент

VO₂max – объем потребления кислорода на пике нагрузки

VCO, max – объем выделения углекислого газа на пике нагрузки

VO₂ - объем потребления кислорода за 1 мин

AUTEPATYPA/REFERENCES

- 1. Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. J Am Coll Cardiol. 2001;38(1):72-9. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01311-0
- 2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017;20(1):13-41 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes Mellitus. 2017;20(1):13-41 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM8664
- 3. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;122(2):191-225. DOI:10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
- Всероссийское научное общество кардиологов. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6, приложение 3):1-28 [Russian Scientific Society of Cardiologists. Prediction and Prevention of Cardiac Complications of Noncardiac Surgical Interventions. National Clinical Guidelines. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011;10(6, prilozhenie 3):1-28 (in Russian)].

- 5. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(7):685-713. DOI:10.1016/j.echo.2010.05.010
- Парфенова Н.С., Танянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. Артериальная гипертензия. 2013;19(1):84-96 [Parfenova NS, Tanyanskiy DA. Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions. Arterialnaya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2013;19(1):84-96 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2013-19-1-84-96
- Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. Вопросы питания. 2017;86(2):5-13 [Vavilova TP, Pleten' AP, Mikheev RK. Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. Voprosy pitaniia. 2017;86(2):5-13 (in Russian)]. DOI:10.1073/pnas.1920004117
- Bailey SD, Loredo-Osti JC, Lepage P, et al. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. Diabetes. 2006;55(10):2896-902. DOI:10.2337/db06-0189
- Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский И.Н., Ничипорук Н.Г. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) Вестник СПбГУ. Медицина. 2017;12(4):365-84 [Gaivoronsky IV, Nichiporuk GI, Gaivoronsky IN, Nichiporuk NG. Bioimpedansometry As A Method For Assessing The

- Component Composition Of The Human Body (Literature Review). Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2017;12(4):365-84 (in Russian)]. DOI:10.21638/11701/spbu11.2017.406
- 10. Cho YH, Craig ME, Davis EA, et al; Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial. Cardiac autonomic dysfunction is associated with high-risk albumin-to-creatinine ratio in young adolescents with type 1 diabetes in AdDIT (adolescent type 1 diabetes cardio-renal interventional trial). Diabetes Care. 2015;38(4):676-81. DOI:10.2337/dc14-1848
- 11. Barstow TJ, Molé PA. Linear and nonlinear characteristics of oxygen uptake kinetics during heavy exercise. J Appl Physiol (1985). 1991;71(6):2099-106. DOI:10.1152/jappl.1991.71.6.2099
- 12. Agostoni P, Cattadori G, Bussotti M, Apostolo A. Cardiopulmonary interaction in heart failure. Pulm Pharmacol Ther. 2007;20(2)130-4. DOI:10.1016/j.pupt.2006.03.001
- 13. Alway SE, Mohamed JS, Myers MJ. Mitochondria Initiate and Regulate Sarcopenia. Exerc Sport Sci Rev. 2017;45(2):58-69. DOI:10.1249/JES.00000000000000101
- 14. Муха Н.В., Говорин А.В., Зайцев Д.Н., Филев А.П. Структурно-функциональные нарушения миокарда и аритмии у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3891 [Mukha NV, Govorin AV, Zaitsev DN, Filev AP. Structural and functional myocardial disorders and arrhythmias in patients with type 1 diabetes mellitus complicated by ketoacidosis. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3891. (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3891
- 15. Acar G, Akcay A, Sokmen A, et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(6):732-8. DOI:10.1016/j.echo.2009.03.028
- 16. Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия. 2010;16(1):93-103 [Tsvetkova MV, Khirmanov VN, Zybina NN. The role of nonesterified fatty acids in pathogenesis of cardiovascular

- disease. Arterial Hypertension. 2010;16(1):93-103 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2010-16-1-93-103
- 17. Bando YK, Murohara T. Diabetes-related heart failure. Circ J. 2014;78(3):576-83. DOI:10.1253/circj.cj-13-1564
- 18. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Fssociation of hypoadiponectinemia impaired vasoreactivity. Hypertension. DOI:10.1161/01.hyp.0000083488.67550.b8
- 19. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an Independent Risk Factor for Hypertension. Hypertension. 2004;43:1318-23. DOI:10.1161/01.hyp.0000129281.03801.4b
- 20. Вербовой А.Ф., Цанава И.А., Вербовая Н.И. Адипокины и метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с подагрой. Ожирение и метаболизм. 2016;13(1):20-4 [Verbovov AF, Tsanava IA, Verbovaya NI. Adipokines and metabolie patients with type 2 diabetes mellitus in combination with gout. Ozhirenie i metabolism. 2016;13(1):20-4 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet2016120-24
- 21. Schnabel R. Messow CM, Lubos E, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. Eur Heart J. 2008;29(5):649-57. DOI:10.1093/eurheartj/ehn009
- 22. Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ET. Resistin Promotes Smooth Muscle Cell Proliferation Through Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 and Phosphatidylinositol 2004;110(21):3335-40. 3-Kinase Pathways Circulation DOI:10.1161/01.CIR.0000147825.97879.E7
- 23. Теряева Н.Б. Адипокины: регуляция энергетического метаболизма и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. Креативная кардиология. 2007;1-2:20-5 [Teryaeva NB. Adiponectin: regulation of energymetabolism and the pathogenesis of cardiovascular diseases. Creative Cardiology. 2007;12:20-5 (in Russian)].
- 24. Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino RB, et al. Resistin, Adiponectin, and Risk of Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2009;53(9):754-62. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.073

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.05.2022



ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

BY-NC-SA 4.0

Композиционный состав тела при саркопении у лиц среднего возраста

Ю.Г. Самойлова¹, М.В. Матвеева¹, Е.А. Хорошунова^{⊠1}, Д.А. Кудлай².³, И.В. Толмачев¹, Л.В. Спирина¹.⁴, И.В. Мосиенко 1 , В.Э. Юн 1 , Е.И. Трифонова 1 , П.И. Захарчук 1 , Т.Д. Вачадзе 1 , Л.М. Шулико 1 , Д.Е. Галюкова 1 , В.Э. Муталими¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

^зФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия;

⁴Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

Саркопения характеризуется прогрессирующей потерей мышечной массы, силы и функции мышц, что приводит к неблагоприятным исходам и снижению качества жизни. Снижение мышечной массы начинает носить прогрессирующий характер в среднем возрасте. Биоимпедансометрия позволяет диагностировать данное состояние до возникновения клинических симптомов.

Цель. Оценка параметров композиционного состава тела в ранней диагностике саркопении у лиц среднего возраста.

Материалы и метолы. Участники разделены на 2 группы: основную (с саркопенией) – 146 человек и контрольную – 75 человек. Комплекс обследований включал: нейропсихологическое тестирование [Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), опросник качества жизни для пациентов с саркопенией (SarQoL), краткая форма оценки здоровья (SF-36)], тест оценки скорости ходьбы на 6 м, динамометрию и биоимпедансометрию.

Результаты нейропсихологического исследования не отличались в основной и контрольной группах. У больных с саркопенией отмечается снижение мышечной силы по данным динамометрии. Показатели теста оценки скорости ходьбы в основной группе оказались значительно выше, чем в контрольной. Пациенты основной и контрольной групп имели избыточную массу тела. По результатам биоимпедансометрии в основной группе по сравнению с контрольной отмечалось повышение жировой массы, процента жировой массы, площади висцерального жира, индекса жировой массы. Масса скелетной мускулатуры в основной группе была меньше, вероятная саркопения подтверждалась уменьшением аппендикулярной массы, также регистрировали снижение содержания протеинов и минералов. Отмечается более выраженное снижение клеточной массы в основной группе. У пациентов с саркопенией объем внутриклеточной и внеклеточной жидкости был меньше, чем в контрольной. Достоверными считались различия при р<0,05.

Заключение. Внедрение в ранний скрининг снижения мышечной массы биоимпедансометрии и динамометрии позволит своевременно начать лечебно-профилактические мероприятия еще в среднем возрасте, что приведет к уменьшению прогрессирования саркопении у пожилых людей, а также улучшит качество жизни.

Ключевые слова: саркопения, средний возраст, биоимпедансометрия, снижение мышечной функции

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Хорошунова Е.А., Кудлай Д.А., Толмачев И.В., Спирина Л.В., Мосиенко И.В., Юн В.Э., Трифонова Е.И., Захарчук П.И., Вачадзе Т.Д., Шулико Л.М., Галюкова Д.Е., Муталими В.Э. Композиционный состав тела при саркопении у лиц среднего возраста. Терапевтический архив. 2022;94(10):1149–1154. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201878 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[™]**Хорошунова Екатерина Анатольевна** – аспирант каф. организации здравоохранения ФГБОУ ВО СибГМУ. Teл.: +7(913)119-58-52; e-mail: katya.xoroshunova.96@bk.ru; ORCID: 0000-0002-3596-6732

Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, зав. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Матвеева Мария Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии с курсом эндокринологии, каф. ОВП и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Кудлай Дмитрий Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии». ORCID: 0000-0003-1878-4467

Толмачев Иван Владиславович – канд. мед. наук, доц. каф. медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2888-5539

Спирина Людмила Викторовна – д-р мед. наук, зав. каф., проф. каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ, вед. науч. сотр. отд-ния биохимии опухоли Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». ORCID: 0000-0002-5269-736X

Мосиенко Игорь Владимирович – врач-эндокринолог ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-8104-4325

Юн Вера Эдуардовна – ассистент каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-9127-8619

Трифонова Екатерина Ивановна – ординатор каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2825-5035

Ekaterina A. Khoroshunova. E-mail: katya.xoroshunova.96@bk.ru; ORCID: 0000-0002-3596-6732

Iuliia G. Samoilova. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Mariia V. Matveeva. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Ivan V. Tolmachev. ORCID: 0000-0002-2888-5539

Lyudmila V. Spirina. ORCID: 0000-0002-5269-736X

Igor V. Mosienko. ORCID: 0000-0002-8104-4325

Vera E. Yun. ORCID: 0000-0002-9127-8619

Ekaterina I. Trifonova. ORCID: 0000-0002-2825-5035

ORIGINAL ARTICLE

Body composition in sarcopenia in middle-aged individuals

Iuliia G. Samoilova¹, Mariia V. Matveeva¹, Ekaterina A. Khoroshunova^{⊠1}, Dmitry A. Kudlay², Ivan V. Tolmachev¹, Lyudmila V. Spirina^{1,4}, Igor V. Mosienko¹, Vera E. Yun¹, Ekaterina I. Trifonova¹, Polina I. Zakharchuk¹, Tamara D. Vachadze¹, Liudmila M. Shuliko¹, Daria E. Galiukova¹, Venera E. Mutalimi¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Sarcopenia is characterized by a progressive loss of muscle mass, strength, and function, leading to poor outcomes and reduced quality of life. In middle age, the decrease in muscle mass begins to be progressive. Bioimpedancemetry allows diagnosing this condition before the onset of clinical symptoms.

The purpose of the study: to evaluate the parameters of body composition in the early diagnosis of sarcopenia in middle-aged people.

Materials and Methods: The participants were divided into two groups – the main one with sarcopenia – 146 people and the control group – 75 people. The complex of examinations included: neuropsychological testing (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), quality of life questionnaire for patients with sarcopenia (SarQoL), short health assessment form (SF-36)), 4-meter walking speed test, dynamometry and bioimpedancemetry.

The results of neuropsychological examination did not differ in the main and control groups. Patients with sarcopenia showed a decrease in muscle strength according to dynamometry. The scores of the walking speed assessment test in the study group were significantly higher than in the control group. The main and control groups had excessive body weight. According to the results of bioimpedanceometry, the main group had increased fat mass, percentage of fat mass, visceral fat area, and fat mass index compared with the control group. Skeletal muscle mass was less in the main group, probable sarcopenia was confirmed by decreased appendicular mass, decreased protein and mineral content was also recorded. There was a more pronounced decrease in cell mass in the main group. In patients with sarcopenia the volume of intracellular and extracellular fluid was less than in the control group. Significant differences were considered at p<0.05.

Conclusions: the introduction of bioimpedancemetry and dynamometry into early screening for muscle mass reduction will allow timely start of therapeutic and preventive measures even in middle age, which will lead to a decrease in the progression of sarcopenia in the elderly, as well as improve the quality of life.

Key words: sarcopenia, middle age, bioimpedancemetry, decreased muscle function

For citation: Samoilova luG, Matveeva MV, Khoroshunova EA, Kudlay DA, Tolmachev IV, Spirina LV, Mosienko IV, Yun VE, Trifonova EI, Zakharchuk PI, Vachadze TD, Shuliko LM, Galiukova DE, Mutalimi VE. Body composition in sarcopenia in middle-aged individuals. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1149-1154. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201878

Введение

Совершенствование системы здравоохранения и оптимизация профилактики и лечения основных неинфекционных заболеваний, а также экономическое и социальное развитие существенно увеличили продолжительность жизни населения во всем мире. При этом с 30 лет снижается общая скелетная масса со скоростью 0,5-1% в год. После 50 лет этот показатель увеличивается до 4%, параллельно начинает прогрессировать снижение мышечной силы. С 20 до 80 лет происходит снижение массы тела на 40% [1].

В настоящее время имеются доказательства того, что саркопения может быть диагностирована в более молодом возрасте, так, в Польше саркопения по аппендикулярной массе была обнаружена у 4,5-5,1% пациентов 20-35 лет [2]. В связи с этим представляет интерес оценка признаков или прогностических факторов развития саркопении в возрасте до 65 лет, которая позволит на доклиническом этапе выделить группу риска и провести реабилитационные мероприятия. В среднем возрасте заболевание носит скрытый характер, отсутствуют клинические симптомы, при этом в инструментальных исследованиях мы наблюдаем снижение мышечной массы [3].

Риск летальных случаев у пациентов с саркопенией выше, чем в общей популяции [4]. Развитие данного состояния ассоциировано с такими рисками, как увеличение частоты падений, снижение двигательной активности, развитие осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Поэтому проблема верификации диагноза на стадии пресаркопении в среднем возрасте в настоящее время актуальна.

Нет единого звена патогенеза развития саркопении. Снижение мышечной массы тела имеет многофакторную этиологию, эндокринные факторы играют ведущую роль. К сожалению, отсутствуют патогенетические препараты для терапии снижения мышечной массы, используется только симптоматическое лечение, направленное на уменьшение прогрессирования заболевания (витаминотерапия, высокобелковая диета, аэробные физические нагрузки), поэтому прогноз для данной категории пациентов остается неблагоприятным.

Среди факторов риска выделяют инсулинорезистентность и саркопеническое ожирение. Висцеральное ожирение характеризуется высокими значениями провоспалительных маркеров в крови, таких как С-реактивный белок, фактор роста фибробластов-21, интерлейкин-1, -6 и др.

Захарчук Полина Игоревна – студентка ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-9809-4716

Вачадзе Тамара Джамбуловна – студентка ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-6384-1972

Шулико Людмила Михайловна – студентка ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-5299-2097

Галюкова Дарья Евгеньевна – студентка ФГБОУ ВО СибГМУ

Муталими Венера Эльдаровна – врач-педиатр, ассистент каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0003-2816-5547

Polina I. Zakharchuk. ORCID: 0000-0002-9809-4716

Tamara D. Vachadze. ORCID: 0000-0001-6384-1972

Liudmila M. Shuliko. ORCID: 0000-0001-5299-2097

Daria E. Galiukova

Venera E. Mutalimi. ORCID: 0000-0003-2816-5547

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

³National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia;

⁴Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMC)

Данные маркеры приводят к активации макрофагов и иммунному ответу, в результате чего происходит цитолиз миоцитов с заменой их на клетки соединительной ткани [6].

Согласно последним стандартам для первичной оценки снижения мышечной массы и силы используются функциональные пробы: кистевая динамометрия, тест пятикратного вставания со стула, тест на удержание равновесия, оценка скорости ходьбы на 6 м [7].

Существует несколько инструментальных методик для оценки количества мышечной массы: магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование, рентгеновская абсорбциометрия, биоимпедансный анализ тела. Каждая методика имеет свои положительные и отрицательные стороны.

МРТ и КТ считаются «золотыми стандартами» для неинвазивной оценки мышечной массы. В последнее время активно используется оценка размера поясничной мышцы на уровне L_{IV} позвонка [7]. Однако эти методы обычно не применяются в первичной медико-санитарной помощи из-за высокой стоимости оборудования, отсутствия мобильности и необходимости использования высококвалифицированного персонала. Кроме того, для этих методов не определены контрольные точки, с которых начинается снижение мышечной массы.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-Energy X-ray Absorptiometry - DXA) является более широкодоступным исследованием для неинвазивного определения количества мышц, но различные марки инструментов DXA не дают последовательных результатов, а точность результатов зависит от постоянного водного состава организма, не оценивается степень миостеатоза. Преимущество DXA заключается в том, что она может обеспечить воспроизводимую оценку аппендикулярной массы за несколько минут при использовании того же инструмента и точек отсечения [7, 8].

В последнее время ультразвуковая методика широко используется для измерения мышечной массы и выявления мышечного истощения. Было показано, что ультразвук имеет хорошую валидность для оценки мышечной массы по сравнению с DXA, MPT и КТ. Хотя необходимы дополнительные исследования для проверки уравнений прогнозирования снижения мышечной массы у пожилых людей с различными хроническими заболеваниями и функциональным статусом [7, 8].

Биоэлектрический импедансный анализ является альтернативным методом измерения. Оборудование не измеряет мышечную массу напрямую, а вместо этого получает оценку мышечной массы на основе электропроводности всего тела. Методика является широкодоступной, прибор - портативным, не требует привлечения узких специалистов. Кроме того, с помощью данного метода можно оценить «качество мышц» как соотношение мышечной силы с аппендикулярной скелетной мышечной массой или мышечным объемом, а также измерить фазовый угол, оценить отношение жидкостей в организме. К недостаткам методики относится неточность полученных данных при выраженном отечном синдроме у пациента [7].

Исходя из этого, мы предполагаем, что использование биоимпедансометрии для оценки композиционного состава тела в качестве предиктивной диагностики снижения мышечной массы у лиц среднего возраста является самой доступной методикой в практической медицине.

Цель исследования - оценить параметры композиционного состава тела в ранней диагностике саркопении у лиц среднего возраста.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами клинической практики и Хельсинкской декларацией. Протокол клинического исследования получил одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России № 8888 от 29.11.2021. У всех участников до включения в исследование было получено письменное информированное согласие.

Всего участвовали 300 человек, однако часть из них были исключены из исследования. В результате в протокол включили 221 человека в возрасте от 45 до 85 лет включительно. На основании первичного скрининга динамометрии, скорости ходьбы участники были рандомизированы на 2 группы: основную - 146 (118 женщин и 28 мужчин) и контрольную -75 пациентов (28 мужчин и 47 женщин).

Критерии исключения из исследования: беременность, злоупотребление алкоголем, заболевания печени, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата в стадии декомпенсации и выраженный отечный синдром.

Протокол включал измерение силы кисти при снятии максимальных показаний в 2 испытаниях с использованием обеих рук в изометрическом сокращении с максимальной силой, за стандарт принято положение сидя с разгибанием локтя на 90° для динамометра. Диагностические критерии низкой мышечной силы при динамометрии: <28,0 кг для мужчин и <18,0 кг для женщин. Для оценки функций измеряли время, затраченное на прохождение 6 м в нормальном темпе с самого начала без замедления, в качестве регистрируемой скорости применяли средний результат не менее 2 попыток с использованием ручного секундомера. Критерием считали уровень от ≤0,8 до <1,0 м/с, не зависящий от пола [9].

Всем участникам проведена биоимпедансометрия с помощью аппарата Inbody 770 (Корея) с оценкой следующих показателей: анализ общей воды в организме, внеклеточной и внутриклеточной жидкости, общей массы тела, жировой массы, площади висцерального жира, индекса жировой массы, жировой ткани по сегментам (правая рука, левая рука, туловище, правая нога, левая нога), клеточной массы, массы скелетной мускулатуры, мышечной массы, количества белка и минералов, а также индекса аппендикулярной скелетной массы. Аппендикулярный индекс скелетной массы рассчитывали как отношение сухой мышечной массы к параметру роста в квадратных метрах. Критериями низкой мышечной массы являлись значения <7,0 кг/м² для мужчин и <5,7 кг/м 2 для женщин [10, 11].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica IBM (русская версия). Достоверными различия считались при p < 0.05.

Результаты

Характеристика пациентов представлена в табл. 1, при этом группы были сопоставимыми. В обеих группах регистрировались избыток массы тела, а также повышение соотношения окружности талии и окружности бедер.

При анализе депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) и качества жизни по опроснику качества жизни пациентов с саркопенией (The Sarcopenia Quality of Life -SarQol) группы не отличались (рис. 1).

В табл. 2 представлены данные о композиционном составе тела пациентов.

По данным биоимпедансометрии в основной группе отмечалось повышение жировой массы, процента жировой

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп

Table 1. Characteristics of the main and control groups

	Женщины			Муж		
Параметры	основная группа (n=118)	контрольная группа (n=28)	p	основная группа (n=47)	контрольная группа (n=28)	p
Возраст, лет	54 [48; 65]	55 [48; 66]	0,453	53 [49; 59]	52 [47; 56,5]	0,534
Рост, см	163 [160; 168]	164 [160; 169]	0,222	167 [162; 173]	168 [162; 175]	0,224
Масса тела, кг	66,4 [66; 80]	67 [66; 80]	0,435	76,4 [68; 86]	78 [66; 92]	0,896
Индекс массы тела, кг/м ²	28,5 [25,1; 31,8]	28,5 [25,1; 31,8]	0,285	28,5 [25,1; 31,8]	28,5 [25,1; 31,8]	0,285
Отношение окружности талии к окружности бедер	0,97 [0,93; 1,01]	0,96 [0,9; 1,02]	0,435	0,94 [0,8; 1,02]	0,95 [0,8; 1,05]	0,435
Правая рука, кг	24 [19-31]	40 [38-53]	0,001	17 [15–24]	35 [27–39]	0,001
Левая рука, кг	23 [19–29]	38 [33-51]	0,001	15 [13-22]	33 [25–36]	0,001
Скорость ходьбы, м/с	0,95 [0,8–1,25]	1,15 [0,8–1,4]	<0,001	1,0 [0,9–1,3]	1,2 [0,9–1,5]	<0,001

Таблица 2. Показатели биоимпедансометрии в основной и контрольной группах

Table 2. Bioimpedancemetry parameters in the main and control groups

	Женщины			Мужчины		
Параметры	основная группа (n=118)	контрольная группа (n=28)	p	основная группа (n=47)	контрольная группа (<i>n</i> =28)	p
Жировая масса, кг	28 [25,1; 36]	26,5 [20,65; 35]	0,011	30 [26,1; 38]	26,5 [20,65; 35]	0,002
Жировая масса, %	35,9 [35,4; 41,3]	33,7 [29,85; 40,1]	0,0001	39,7 [35,6; 44,8]	35,1 [29,7; 40,5]	0,0001
Висцеральный жир, кг	15 [11; 19]	13 [9; 17]	0,001	14 [11; 18]	12 [9; 15]	0,002
Площадь висцерального жира, cm^2	144,2 [128,3; 176,1]	129,1 [92,2; 169,25]	0,002	154,7 [128,3; 198,4]	132,3 [95,3; 183, 5]	0,002
Скелетная мышечная масса, кг	25,5 [23,4; 27,9]	28,6 [22,9; 33,3]	0,043	23,2 [21,4; 27,4]	26,4 [22,5; 34,1]	0,003
Индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры, $\kappa r/m^2$	6,7 [5,9; 7,3]	7,8 [6,5; 8,9]	<0,001	6,4 [5,85; 7,1]	7,6 [6,3; 8,5]	<0,001
Белки, кг	8,9 [8,1; 10,0]	9,5 [8,25; 11,6]	0,048	8,4 [7,5; 9,4]	9,3 [8,25; 11,6]	0,002
Минералы, кг	3,1 [2,8; 3,4]	3,9 [2,9; 4,0]	0,03	3,0 [2,5; 3,5]	3,6 [2,8; 3,9]	0,044
Общее количество воды в теле, л	33,1 [30,6; 37,3]	35 [30,9; 43,1]	0,067	33 [30,6; 35,6]	34 [30; 34,6]	0,083
Внутриклеточная жидкость, л	20,3 [18,8; 22,9]	22,9 [19,1; 26,75]	0,043	20 [18; 23]	22 [19; 25]	0,035
Внеклеточная жидкость, л	12,7 [11,7; 14,5]	13,4 [11,75; 16,25]	0,114	12 [11; 14]	13 [12; 15,8]	0,245
Клеточная масса, кг	29,1 [26,9; 32,8]	31,4 [27,3; 38,35]	0,044	28 [26,9; 31,2]	32 [28; 39]	0,003

массы, площади висцерального жира, индекса жировой массы по сравнению с контрольной группой. Также у пациентов с саркопенией имеется избыточное распределение жировой ткани по сегментам тела. Масса скелетной мускулатуры в основной группе меньше, чем в контрольной, а также снижено содержание протеинов и минералов. Отмечается более выраженное уменьшение клеточной массы в основной группе, чем в контрольной. Кроме того, у пациентов с саркопенией объем внутриклеточной жидкости меньше, чем в группе без заболевания. Показатели индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры были снижены в обеих группах, что подтверждает вероятную саркопению.

Обсуждение

Результаты нейропсихологического скрининга не отличались между группами. Если сравнивать результаты по данным тестированиям в других странах, отмечается противоречивость результатов. Например, в исследовании, в котором оценивалось качество жизни у пациентов старше

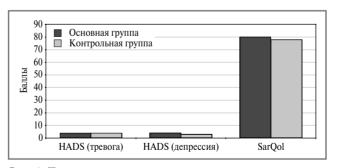


Рис. 1. Параметры нейропсихологического тестирования в основной и контрольной группах.

Fig. 1. Parameters of neuropsychological testing in the main and control groups.

65 лет с остеопорозом и саркопенией, результаты опросника SF-36 соответствовали снижению качества жизни [10]. При обследовании пожилых людей в возрасте 65 лет и старше в Южной Корее связь между снижением качества жизни по опроснику SarQol и нутриционным риском оказалась статистически значимой [11]. Таким образом, данные опросники имеют небольшую скрининговую способность у лиц с доклиническими признаками саркопении, но могут быть использованы в старшей возрастной группе для оценки прогрессирования заболевания и эффективности терапии.

На первичном этапе снижение мышечной силы следует диагностировать с помощью кистевой динамометрии. Показатели снижения мышечной массы коррелировали со снижением мышечной силы, что связано с возрастным апоптозом миоцитов и их пролиферацией на соединительную и жировую ткани [12]. Эффективность использования в первичной диагностике одновременно биоимпедансометрии и динамометрии гораздо выше, чем применения данных методик по отдельности. Это позволяет выявлять пациентов среднего и пожилого возраста, имеющих вероятную саркопению.

Согласно полученным данным у пациентов с саркопенией отмечены большее количество жировой массы и избыток висцерального жира, что приводит к развитию саркопенического ожирения. Данное состояние связано с низким функциональным статусом и более высокой смертностью при сравнении с пациентами с саркопенией или ожирением в отдельности [13]. Низкая верификация данного диагноза связана с тем, что в настоящее время чаще оценивается индекс массы тела, а не композиционный состав, поэтому нельзя выявить раннее снижение мышечной массы. При этом если нормализуется масса тела, у пациентов сохраняется снижение мышечной работоспособности по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела [14].

Снижение костной и минеральной массы в основной группе можно объяснить избыточным количеством висцерального жира, что приводит к повышенной провоспалительной активности адипоцитов и инсулинорезистентности и в итоге - к изменению белковой структуры костей [15, 16].

Белковая недостаточность в группе больных саркопенией может носить алиментарный характер, связанный с несбалансированным питанием из-за избыточного поступления углеводов и жиров, а также иметь эндогенное происхождение за счет преобладания катаболических процессов, обусловленных активацией провоспалительных маркеров [17]. Физические упражнения и коррекция питания находятся на 1-м месте [18]. В настоящее время рекомендуемая норма потребления белка для здоровых взрослых составляет 0,8 г/кг массы тела. Что касается пожилых людей, данный показатель в качестве минимальной потребности составляет 0,83 г белка на 1 кг массы тела [19]. Кроме этого, в ряде исследований выявлено положительное влияние на мышечную массу и мышечную функцию ряда биологических добавок, таких как белковые добавки, лейцин, гидроксиметилбутират. При этом использование комбинации белковых смесей, витаминов D и Е улучшает показатели индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры, мышечную силу у пожилых людей, страдающих саркопенией [20].

Пациенты основной группы имеют более низкие значения объема общей, внеклеточной и внутриклеточной жидкости, но если рассматривать соотношение общего количества жидкости и внеклеточной, данный показатель больше, чем у лиц без саркопении, что, по данным японских исследователей, может привести к синдрому двигательных нарушений [21].

Изолированная оценка индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры недостаточно учитывает жировую и скелетную массу тела, что может привести к неправильной интерпретации результатов исследования. Для более точных результатов требуется перерасчет коэффициентов корреляции: индекса массы скелетных мышц с индексом массы тела, окружностью талии, окружностью бедер, процентным содержанием жира в организме и минеральной плотностью костей [22].

При обследованиях проанализированы данные 221 пациента, что представляет собой достаточную референсную выборку. В нашей научной работе можно выделить следующие ограничения: 221 участник - количественный параметр, половозрастной параметр является качественным показателем, он не равномерный, так как в исследовании принимали участие преимущественно женщины.

Заключение

Таким образом, в амбулаторно-поликлиническом звене эффективно использовать на первичном этапе диагностики снижения мышечной массы и силы биоимпедансометрию и кистевую динамометрию. Динамометрия объективно верифицирует снижение мышечной силы. Показатели биоимпедансометрии отображают снижение мышечной и костной массы, а также позволяют выявить признаки скрытого ожирения, что позволит начать своевременное лечение данного состояния. Отсутствие терапии на начальной стадии данного состояния в дальнейшем способствует прогрессированию заболевания, развитию осложнений, снижению качества жизни с увеличением летальности у пожилых людей, поэтому профилактика саркопении должна быть начата как можно раньше, прежде чем произойдет потеря массы, силы и функции скелетных мышц. Физические упражнения и высокобелковое питание могут играть ведущую роль в терапии пресаркопении. Результаты нашего исследования являются актуальными в настоящее время, внедрение предложенной нами скрининговой модели (биоимпедансометрии и динамометрии) улучшит клинический прогноз и качество больных саркопенией.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Данное исследование финансировалось грантом РНФ «Ранняя диагностика саркопении на основе метаболического профиля», 22-25-00632 от 10.01.2022.

Funding source. The research was funded by the PHP grant "Early diagnosis of sarcopenia based on metabolic profile", 22-25-00632, 01.10.2022.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (протокол №8888 от 29.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Siberian State Medical University (protocol No. 8888 from 29.11.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

DXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

SarQol (The Sarcopenia Quality of Life) – опросник качества жизни пациентов с саркопенией

AUTEPATYPA/REFERENCES

- Newman AB, Lee JS, Visser M, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the health, aging and body composition study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(4):872-8.
- Zhang JX, Li J, Chen C, et al. Reference values of skeletal muscle mass, fat mass and fat-to-muscle ratio for rural middle age and older adults in western China. Arch Gerontol Geriatr. 2021;95:104389. DOI:10.1016/j.archger.2021.104389
- 3. Чалая В.А., Сеитмеметова С.А. Возрастные изменения мышечной ткани. Саркопения. Международный студенческий научный вестник. 2019;1 [Chalaya VA, Seitmemetova SA. Age-related changes in muscle tissue. Sarcopenia. International Student Scientific Bulletin. 2019;1 (in Russian)]. DOI:10.17513/msnv.19469
- Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail olderpersons aged 80 years and older: Results from iLSIRENTE study. Age Ageing. 2013;42(2):203-9. DOI:10.1093/ageing/afs194
- 5. Бочарова К.А., Герасименко А.В., Жабоева С.Л. К вопросу об ассоциации саркопении с основными гериатрическими синдромами. Современные проблемы науки и образования. 2014;6:1036-43 [Bocharova KA, Gerasimenko AV, Zhaboeva SL. The association of sarcopenia with major geriatric syndromes. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014;6:1036-43 (in Russian)].
- Yang L-W, Eyal E, Chennubhotla C, et al. Insights into equilibrium dynamics of proteins from comparison of NMR and X-ray data with computational predictions. Structure. 2007;15(6):741-9. DOI:10.1016/j.str.2007.04.014
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169
- Dolgin NH, Smith AJ, Harrington SG, et al. Association between sarcopenia and functional status in liver transplant patients. Exp Clin Transplant. 2019;17(5):653-64. DOI:10.6002/ect.2018.0018
- Minetto MA, Busso C, Gamerro G, et al. Quantitative assessment of volumetric muscle loss: Dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasonography. Curr Opin Pharmacol. 2021;57:148-56. DOI:10.1016/j.coph.2021.02.002
- Chen L-K, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. J Am Med Dir Assoc. 2020;21:300-7.e2. DOI:10.1016/j.jamda.2019.12.012
- Chen L-K, Lee W-J, Peng L-N, et al. Recent advances in sarcopenia research in Asia: 2016 update from the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:767.e1-e7. DOI:10.1016/j.jamda.2016.05.016
- Cheung C-L, Lam KSL, Cheung BMY. Evaluation of cutpoints for low lean mass and slow gait speed in predicting death in the National Health and nutrition examination survey 1999–2004. J Gerontol Ser A. 2015;71:90-5. DOI:10.1093/gerona/glv112
- Buyukavci R, Akturk S, Evren B, Ersoy Y. Impacts of combined osteopenia/osteoporosis and sarcopenia on balance and quality of life in older adults. North Clin Istanb. 2020;7(6):585-90. DOI:10.14744/nci.2020.28003

- 14. Kim Y, Park KS, Yoo JI. Associations between the quality of life in sarcopenia measured with the SarQoL* and nutritional status. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):28. DOI:10.1186/s12955-020-01619-2
- 15. Byeon CH, Kang KY, Kang SH, Bae EJ. Sarcopenia is associated with Framingham risk score in the Korean population: Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010–2011. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(4):366-72.
- 16. Hsu KJ, Liao CD, Tsai MW, Chen CN. Effects of exercise and nutritional intervention on body composition, metabolic health, and physical performance in adults with sarcopenic obesity: a meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(9):2163. DOI:10.3390/nu11092163
- Yamaguchi T. Updates on lifestyle-related diseases and bone metabolism. The metabolic syndrome and bone metabolism. Clin Calcium. 2014;24(11):1599-604.
- Yoo JI, Lee KH, Choi Y, et al. Poor dietary protein intake in elderly population with sarcopenia and osteosarcopenia: a nationwide population-based study. *J Bone Metab*. 2020;27(4):301-10. DOI:10.11005/jbm.2020.27.4.301
- Yu SC, Khow KS, Jadczak AD, et al. Clinical screening tools for sarcopenia and its management. Curr Gerontol Geriatr Res. 2016:5978523. DOI:10.1155/2016/5978523
- 20. Gielen E, Beckwée D, Delaere A, et al. Sarcopenia Guidelines Development Group of the Belgian Society of Gerontology and Geriatrics (BSGG). Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Nutr Rev. 2021;79(2):121-47. DOI:10.1093/nutrit/nuaa011
- 21. Bo Y, Liu C, Ji Z, et al. A high whey protein, vitamin D and E supplement preserves muscle mass, strength, and quality of life in sarcopenic older adults: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(1):159-64. DOI:10.1016/j.clnu.2017.12.020
- 22. Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, et al. Higher extracellular water-to-total body water ratio more strongly reflects the locomotive syndrome risk and frailty than sarcopenia. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020; 88:104042. DOI:10.1016/j.archger.2020.104042

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.08.2022



omnidoctor.rl

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: общие подходы к выбору терапии

Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова[™], Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, И.А. Кузина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время растет интерес к одному из наиболее распространенных заболеваний в гепатологии – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Существуют данные, что примерно в 75% случаев НАЖБП протекает на фоне ожирения, дислипидемии или сахарного диабета 2-го типа (С Δ 2). На современном этапе продемонстрировано стойкое патофизиологическое взаимодействие между НАЖБП и СД 2. Одной из основных патогенетических причин развития СД 2 и НАЖБП является инсулинорезистентность. В то же время необходимо выделить роль микробиоты кишечника и эпигенома в манифестации и прогрессировании НАЖБП. Следовательно, подходы к лечению должны носить комплексный характер. Диетотерапия должна быть направлена на снижение калорийности пиши. Однако в реальной клинической практике врачи сталкиваются с низкой приверженностью надлежащим и долгосрочным диетическим рекомендациям, необходимым для снижения массы тела. В то же время применение пищевых волокон, входящих в состав препарата Мукофальк, способствует замедлению прохождения пиши по пишеварительному тракту, увеличивает период насыщения. Применение низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров может повышать риск образования желчных камней. Для профилактики желчнокаменной болезни можно рекомендовать препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк). Принимая во внимание роль кишечной микрофлоры в патогенезе НАЖБП, наряду с базисной фармакотерапией необходимо проводить коррекцию и дисбиотических изменений. Таким образом, всесторонний подход к ведению пациентов с НАЖБП и СД 2 должен быть направлен не только на терапию, но и на профилактику ассоциированных метаболических нарушений.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, кишечная микробиота, урсодезоксихолевая кислота, Урсофальк, Мукофальк, Закофальк

Для штирования: Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., Мартиросян Н.С., Кузина И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: общие подходы к выбору терапии. Терапевтический архив. 2022;94(10):1155–1162. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201921 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: general approaches to the choice of therapy

Nina A. Petunina, Milena E. Telnova™, Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosian, Irina A. Kuzina

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

Abstract

Currently, there is a growing interest in one of the most common diseases in hepatology - non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). There is evidence that approximately 75% of cases of NAFLD occur against the background of obesity, dyslipidemia or type 2 diabetes mellitus (T2DM). At the present stage, a persistent pathophysiological interaction between NAFLD and T2DM has been demonstrated. Insulin resistance is one of the main pathogenetic causes of the development of T2DM and NAFLD. At the same time, it is necessary to highlight the role of the intestinal microbiota and epigenome in the manifestation and progression of NAFLD. Therefore, treatment approaches should be comprehensive. Diet therapy should be aimed at calorie restriction. However, in real clinical practice, phisicians face a low commitment to appropriate and longterm dietary recommendations necessary for weight loss. At the same time, use of dietary fibers, which are part of the preparation Mucofalk, helps to slow down the passage of food through the digestive tract, increase the saturation period. Use of a low-calorie diet with a significant fat restriction may increase the risk of gallstones. Ursodeoxycholic acid preparations (Ursofalk) can be recommended for the prevention of cholelithiasis. Considering the role of intestinal microflora in the pathogenesis of NAFLD, it is necessary to correct dysbiotic changes as well as basic pharmacotherapy. Thus, a comprehensive approach to the management of patients with NAFLD and T2DM should be aimed not only at therapy, but also at the prevention of associated metabolic disorders.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, intestinal microbiota, ursodeoxycholic acid, Ursofalk, Mucofalk, Zacofalk

For citation: Petunina NA, Telnova ME, Goncharova EV, Martirosian NS, Kuzina IA. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: general approaches to the choice of therapy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1155-1162. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201921

Информация об авторах / Information about the authors

[™]**Тельнова Милена Эдуардовна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(916)169-30-40; e-mail: milena.telnova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8007-9721

Петунина Нина Александровна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-9390-1200

Гончарова Екатерина Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-7025-8427

Milena E. Telnova. E-mail: milena.telnova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8007-9721

Nina A. Petunina. ORCID: 0000-0001-9390-1200

Ekaterina V. Goncharova. ORCID: 0000-0001-7025-8427

Введение

В настоящее время накоплены данные, которые свидетельствуют не только о широкой распространенности, но и о тесной связи между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа

Согласно современным клиническим рекомендациям НАЖБП представляет собой хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически доказанным стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [1]. Распространенность НАЖБП составляет 20-25% в популяции, причем наблюдается устойчивая тенденция к неуклонному росту данного показателя [1].

В то же время, согласно данным атласа Международной федерации диабета, уже на 2021 г. заболеваемость СД составила 537 млн человек [2] и рост данной патологии продолжается. По результатам различных исследований, распространенность НАЖБП при СД 2 составляет от 70 до 100% [1].

Конечно, необходимо отметить общие патогенетические факторы, которые лежат в основе развития НАЖБП и СД 2. Так, одной из основных причин развития СД 2 и НАЖБП является инсулинорезистентность (ИР).

В соответствии с одной из современных концепций избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ) при НАЖБП приводит к повреждению сигнальных путей инсулина и развитию ИР, что в свою очередь ведет к постепенному нарушению секреции инсулина, а в дальнейшем и манифестации СД 2 [3, 4].

В то же время нередко встречаемая при ожирении активация симпато-адреналовой системы усиливает липолиз в жировой ткани с высвобождением повышенного количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления. Усиленный приток СЖК к печени и замедленное их окисление способствуют избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и секреции большего количества липопротеинов очень низкой плотности [1, 5].

На основании накопленных данных к основным звеньям в цепочке патогенеза можно отнести и изменения профиля гормонов жировой ткани – регуляторов жирового обмена: адипонектина, грелина и др. [5].

В настоящее время не вызывает сомнений, что дисфункция и воспаление жировой ткани играют немаловажную роль в патогенезе НАЖБП, а новые данные свидетельствуют о том, что процессы, происходящие в тонкой кишке, также вовлечены в развитие патологического процесса [4].

Кишечная микрофлора опосредованно за счет проникновения липополисахаридов грамотрицательных бактерий в портальный кровоток активирует через толл-подобный рецептор 4 (TLR4) неспецифический иммунный ответ, что в результате влечет за собой развитие воспаления и активацию продукции фиброзного матрикса [5].

Научные исследования последних десятилетий продемонстрировали значение наследственной предрасположенности к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с НАЖБП, а также к более стремительным темпам прогрессирования фиброза печени. Показано значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3) и белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, оксидативного стресса (например, циклооксигеназы-2) [4-6].

Известно, что существенным патофизиологическим механизмом служит состояние ИР периферических тканей - печени, жировой и мышечной. Так, ИР печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активацией гликогенолиза и глюконеогенеза. Физиологическая реакция печени на гиперинсулинемию проявляется в снижении продукции глюкозы. В свою очередь в течение долгого времени ИР компенсируется нефизиологической гиперинсулинемией. С течением времени данный механизм истощается, что приводит к гиперпродукции глюкозы и в дальнейшем способствует развитию СД 2 [7]. Согласно статистическим данным [1] НАЖБП выявляется у 100% больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом (МС).

Выявлено, что фиброз печени развивается у 15-20% больных НАЖБП, стеатозом и может трансформироваться в цирроз, а при более длительном стаже заболевания или воздействии повреждающих факторов - в гепатоцеллюлярную карциному. В то же время проявления НАЖБП могут быть выявлены у 10-15% людей без клинических проявлений МС [1].

Безусловно, необходимо подчеркнуть клиническую значимость взаимосвязи двух патологий: СД 2 и НАЖБП. Так, эпидемиологические данные демонстрируют, что НАЖБП ассоциирована с увеличенным риском развития СД 2, однако лечение НАЖБП уменьшает риск развития СД 2.

Исследования показали, что СД 2 ухудшает течение НАЖБП и удваивает риск прогрессирования заболевания до выраженного фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. И наоборот, НАЖБП вносит вклад в метаболическую декомпенсацию СД 2 [6].

Результаты современных исследований продемонстрировали то, что печень секретирует молекулы, способные оказывать воздействие на метаболизм глюкозы при НАЖБП. Вероятно, что белково-секреторная функция гепатоцитов при НАЖБП нарушается с развитием стеатоза, и продукция гепатокинов связана с развитием воспаления и ИР [8]. Гепатокины – это белки, которые оказывают воздействие на метаболический процесс при помощи аутокринного, паракринного и эндокринного сигналинга [7–9]. Следовательно, данные нарушения могут приводить к манифестации СД.

Представляет интерес фетуин-В как гепатокин, который обладает эндокринной функцией за пределами печени, неблагоприятно воздействующей на чувствительность к инсулину. Материалы исследования, в котором анализировались 168 гепатокинов, из которых 32 секретировались гепатоцитами, пораженными при НАЖБП, продемонстрировали повышение уровеня фетуина-В у пациентов с НАЖБП и СД 2 [8–11]. Данные другого анализа показали, что гепатокин фетуин-В вызывает нарушение толерантности к глюкозе и повышен у пациентов с СД 2 с НАЖБП с фиброзом [8].

Мартиросян Нарине Степановна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-0202-1257

Кузина Ирина Александровна – ассистент каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-7923-4894

Narine S. Martirosian. ORCID: 0000-0002-0202-1257

Irina A. Kuzina, ORCID: 0000-0001-7923-4894

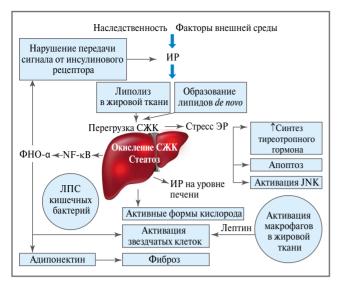


Рис. 1. Основные патогенетические звенья НАЖБП. Примечание. ЭР – эндоплазматический ретикулум, ФНО-а – фактор некроза опухоли α, NF-кВ – транскрипционный фактор.

Fig. 1. Major pathogenetic links in non-alcoholic fatty liver disease.

Таким образом, результаты накопленных исследований демонстрируют сильную патофизиологическую взаимосвязь между СД 2 и НАЖБП.

Влияние микробиоты на развитие НАЖБП

Необходимо отметить роль кишечной микрофлоры в формировании НАЖБП.

Как отмечено выше, в настоящее время не вызывает сомнений, что дисфункция и воспаление жировой ткани играют немаловажную роль в патогенезе НАЖБП, а новые данные продемонстрировали то, что процессы, происходящие в тонкой кишке, также вовлечены в развитие НАЖБП.

Результаты исследовательской работы, проведенной на лабораторных мышах, показали важное значение влияния кишечной микробиоты на уровень липидов, глюкозы и концентрации инсулина в сыворотке крови. Продемонстрировано: пероральное введение бактерий из слепой кишки мышей с ожирением гнотобионтным мышам без ожирения вызывает повышение концентрации ТГ, инсулина, глюкозы и степени ИР [9].

Активно изучается роль кишечной микробиоты у пациентов с ожирением и НАЖБП. Так, наиболее убедительные данные получены в отношении баланса популяции фирмикутов (Firmicutes) и бактероидов (Bacteroidetes). Следует отметить, что, несмотря на многообразие микроорганизмов, обитающих в просвете желудочно-кишечного тракта человека, более 90% кишечных бактерий у здоровых лиц представлены двумя основными типами - Firmicutes и Bacteroidetes. Типы Actinobacteria и Proteobacteria представлены в меньшей мере, к типу Bacteroidetes относятся грамотрицательные бактерии, к типу Firmicutes - грамположительные бактерии. В человеческой популяции значительное число лиц имеют близкие пропорции каждого из этих типов. В то же время на видовом и особенно штаммовом уровне микробиота каждого человека индивидуальна [12].

Микрофлора кишечника также оказывает существенное влияние на метаболизм желчных кислот. Синтезируемые в печени желчные кислоты конъюгируются с глицином или таурином в гепатоцитах и секретируются в двенадцатиперстную кишку, затем в значительной степени деконъюгируются и метаболизируются во вторичные и третичные желчные кислоты кишечной микрофлорой. Нарушение соотношения пула желчных кислот приводит к изменению кишечной микрофлоры, что в свою очередь способствует формированию НАЖБП путем воздействия на липидный и энергетический обмен [5, 6].

Основные патогенетические звенья представлены на рис. 1.

Лиагностика

Клинические проявления НАЖБП у большинства пациентов отсутствуют или слабо выражены. В реальной клинической практике пациенты часто обращаются к врачам по поводу жалоб, обусловленных коморбидными НАЖБП, ассоциируемыми с заболеваниями (например, артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических сосудов, ожирением, СД 2, фибромиалгиями и др.), и тогда НАЖБП становится диагностической находкой [1].

У больных стеатозом и НАСГ при проведении пальпации можно вывить умеренное увеличение размеров печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая. Для установления диагноза НАЖБП необходим сбор алкогольного анамнеза.

Наиболее ранними важными критериями оценки повреждения печени при СД 2 являются повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, ү-глутамилтрансферазы в плазме крови. Отмечено, что показатели АЛТ в сыворотке коррелируют с ИР и снижением чувствительности к инсулину в печени по сравнению с концентрацией значений АСТ и у-глутамилтрансферазы [13].

Согласно современным рекомендациям важным критерием для диагностики НАЖБП является определение наличия избыточного содержания жира в печени по данным инструментальных и/или морфологических исследований [1].

Компьютерная томография и ультразвуковое исследование позволяют диагностировать наличие гепатомегалии, косвенно оценить наличие стеатоза печени, выявить признаки портальной гипертензии.

Транзиентная эластография - неинвазивный метод на основе ультразвука, позволяющий одновременно оценивать степень стеатоза и фиброза печени, измеряющий параметр затухания и жесткость печени, коррелирующие со стадией ее фиброза [14].

В настоящее время в клиническую практику внедрено несколько диагностических панелей для определения активности процесса фиброгенеза (FIB-4, фибромакс, шкала фиброза НАЖБП – NAFLD fibrosis score, BARD и др.). Наибольшую диагностическую точность в рандомизированных исследованиях показала NAFLD fibrosis score [1, 5, 15].

При оценке фиброза по шкале NFS применяют 6 показателей: возраст, индекс массы тела, глюкоза плазмы, количество тромбоцитов и соотношение значений АСТ/АЛТ. Параметр NFS менее -1,455 имеет 90% чувствительность для исключения выраженного фиброза, тогда как более 0,675 обладает 97% специфичностью для выявления выраженного фиброза [15].

Общие возможности в лечении НАЖБП и **С**Д 2

Подход к лечению включает диетотерапию и физические нагрузки, изменение поведения и фармакотерапию с учетом как этиопатогенетических факторов, так и фоновых заболеваний. В случае развития НАЖБП на фоне ожирения и СД 2 наиболее эффективным признано постепенное снижение массы тела вследствие модификации образа жизни (гипокалорийной диеты и умеренных физических нагрузок). Пациентам с НАЖБП противопоказаны полностью вегетарианский рацион, низкоуглеводные диеты и голодание.

Известно, что для уменьшения выраженности стеатоза при НАЖБП необходимо снижение массы тела не менее чем на 5% от первоначальных параметров. В то же время для устранения воспалительных и некротических изменений в печени при стеатогепатите потребуется снизить массу тела не менее чем на 10% от исходных показателей [1].

Очевидно, что диетические рекомендации должны быть направлены на уменьшение калорийности пищи. Однако в реальной клинической практике нередко можно встретиться с такой проблемой, как низкая приверженность надлежащим и долгосрочным диетическим рекомендациям, которые способствуют снижению массы тела. Поэтому в последнее время уделяется значительное внимание вопросу повышения переносимости диет, поскольку диетотерапия эффективна только тогда, когда пациент может соблюдать диетические рекомендации длительно, а в идеале следовать диете постоянно. Важно отметить, что рекомендуется ежедневно в пищевом рационе употреблять продукты, содержащие клетчатку. Так, введение в рацион пищевых волокон способствует достижению чувства насыщения у пациентов при меньшей общей суточной калорийности пищи. Исследования показали, что при использовании в рационе пищевых волокон отмечено повышение комплаентности при соблюдении ограничительных диет [16, 17].

Существуют разные классы пищевых волокон, которые значимо отличаются друг от друга по своим физико-химическим и физиологическим свойствам.

Псиллиум представляет собой производное шелухи оболочек семян подорожника овального (Plantago ovate), однолетнего травянистого лекарственного растения, широко культивируемого в тропических регионах мира, относящееся к категории водорастворимых, высоковязких гель-образующих и частично ферментируемых пищевых волокон. Заслуживает внимание то, что псиллиум обладает высокой способностью связывать воду: 1 г псиллиума связывает 40 мл воды [17].

Частичная ферментируемость псиллиума способствует уменьшению проблем с желудочно-кишечным трактом, таких как абдоминальная боль, вздутие и чувство распирания. Примечательно, что в Российской Федерации псиллиум представлен в виде лекарственного препарата Мукофальк («Доктор Фальк Фарма», Германия). В ряде работ продемонстрировано, что псиллиум при ожирении действует комплексно: пищевые волокна, входящие в состав препарата, способствуют замедлению прохождения пищи по пищеварительному тракту, удлиняют состояние насыщения [16, 17].

Важно отметить, что Мукофальк является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума, которое используется для его производства, проходит строгий фармацевтический контроль качества. Часто сырье псиллиума в составе биологически активных добавок не отвечает стандартам качества фармацевтического производства и не может быть использовано для производства Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется только качественное сырье, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля Евросоюза. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане



Рис. 2. Способы применения препарата Мукофальк.

Fig. 2. Methods of Using Mukofalk Drug.

зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов. Способы применения препарата Мукофальк представлены на рис. 2.

Доказано, что при клинически значимом снижении массы тела, а также нормализации или тенденции к устойчивости параметров углеводного обмена отмечена положительная динамика клинических и лабораторных показателей, снижение индекса гистологической активности, степени фиброза печени [1].

Основная цель патогенетической терапии должна быть направлена на уменьшение выраженности стеатоза, предотвращение прогрессирования заболевания в стадии стеатогепатита, фиброза или цирроза, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [1, 6].

С учетом накопленных доказательств о ведущей роли ИР в этиопатогенезе НАЖБП и СД 2 патогенетически обоснованным представляется применение инсулиносенситайзеров - лекарственных средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину (бигуаниды, тиазолидиндионы) [1, 4, 5].

Основной механизм действия бигуанидов (метформин) заключается в повышении чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину за счет активации в них цАМФ-киназы, а следовательно, подавлении глюконеогенеза и повышении утилизации глюкозы мышечной тканью. Помимо воздействия на углеводный обмен метформин обладает способностью приводить к снижению аккумуляции ТГ в печени и уменьшению ассоциированного с ожирением хронического воспаления в жировой ткани [18, 19].

Тиазолидиндионы (пиоглитазон) показаны для лечения морфологически подтвержденного НАСГ, но безопасность и эффективность данного препарата при длительной терапии не доказана [1, 5], так как долгосрочное применение пиоглитазона может способствовать возникновению широкого спектра побочных эффектов. Пиоглитазон - селективный агонист у-рецепторов (РРАК-у), обнаруживаемых в жировой, мышечной тканях и в печени. Активация ядерных рецепторов РРАЯ-ү модулирует транскрипцию ряда генов, чувствительных к инсулину, участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов. Пиоглитазон снижает ИР в периферических тканях и в печени, способствует уменьшению продукции глюкозы в печени [1, 5].

Необходимо отметить, что препараты из группы инсулиносенситайзеров не рекомендуется назначать в отсутствие установленных нарушений углеводного обмена (предиабета и СД) [20].

В то же время известно, что витамин Е (токоферол) в дозе 800 мг/сут оказывает положительное влияние на цитолиз, стеатоз и воспаление. Согласно современным рекомендациям назначение витамина Е (токоферола) обосновано при сочетании НАЖБП и СД, при НАЖБП без НАСГ

и фиброза, при подозрении на НАСГ, но без гистологического подтверждения, а также при исходе НАЖБП в цирроз печени [1].

Следует учитывать и роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Так, арГПП-1 применяются в первую очередь у пациентов с СД 2 с избыточной массой тела и ожирением в качестве сахароснижающих препаратов.

Установлено, что использование арГПП-1 задерживает опорожнение желудка, что ускоряет возникновение чувства насыщения и способствует снижению постпрандиальных колебаний глюкозы плазмы [21].

По имеющимся данным, арГПП-1 продемонстрировали эффективность у пациентов с НАЖБП в том числе и без СД в отношении снижения массы тела, а также содержания жира в печени и активности печеночных трансаминаз, уменьшения печеночной плотности [5, 21, 22].

В последние годы появились данные о том, у пациентов с СД 2 на фоне приема ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (ипраглифлозина) уменьшаются печеночный стеатоз и воспаление [23, 24].

В то же время, учитывая роль кишечной микрофлоры в патогенезе НАЖБП, наряду с представленной ранее базисной терапией необходимо проводить коррекцию и дисбиотических изменений.

Представляют интерес данные исследований, которые продемонстрировали снижение численности и разнообразия бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с СД и ожирением по сравнению со здоровыми. Кроме того, снижение данного вида бактерий выявлено у пациентов с предиабетом, что свидетельствует, по-видимому, о том, что дефицит бутират-продуцентов является одним из предикторов заболевания [25]. Бутират-продуцирующими бактериями нормальной микрофлоры толстой кишки являются грамположительные анаэробы, среди которых наибольшее значение имеют Faecalibacterium prausnitzii и Eubacterium rectale/Roseburia, поскольку составляют 5-10% общего пула микробиоты. Эффекты бутират-продуцирующих бактерий реализуются через синтез бутирата, являющегося естественным метаболитом кишечной микрофлоры. Важным физиологическим эффектом масляной кислоты является регуляция барьерной функции кишечника и восстановление нормальной кишечной проницаемости.

Так, действие масляной кислоты в отношении ожирения и ассоциированных с ним нарушений реализуется через физиологическое восстановление кишечной проницаемости, увеличение секреции кишечных инкретинов, снижение системного воспаления, повышение чувства насыщения, повышение чувствительности печени к инсулину и снижение стеатоза, снижение ИР и др. [26].

В качестве средства, восполняющего дефицит бутирата, можно использовать Закофальк, имеющий стандартизованную дозу масляной кислоты и инулина, а также систему доставки действующих веществ к точке приложения, а именно в толстую кишку. Добавление Закофалька (компания «Доктор Фальк Фарма») по 1 таблетке 3-4 раза в день к сахароснижающим препаратам может способствовать нормализации кишечной проницаемости.

Закофальк содержит 250 мг готового бутирата и 250 мг пищевого волокна инулина. Выявлено, что на фоне приема Закофалька возможно снижение аппетита (повышение концентрации бутирата в кишечнике приводит к активации синтеза анорексигенных гормонов и увеличению ГПП-1, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, пептида ҮҮ в плазме крови, непосредственно увеличивающих чувство сытости). Так, по данным исследования продемонстрировано, что на фоне совместного приема бутирата и инулина у пациентов с СД 2 отмечено клинически значимое уменьшение окружности талии и соотношения окружности талии к бедрам по сравнению с группой, которая получала плацебо. Продемонстрировано достоверное снижение глюкозы плазмы натощак (ГПН) и значительное повышение уровня ГПП-1 в группе пациентов, которые принимали бутират в комбинации с инулином [27].

Следует отметить, что при применении низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров значительно возрастает риск образования желчных камней. Для профилактики желчнокаменной болезни возможно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Данные клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали следующие эффекты УДХК: гепатопротективный, антихолестатический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, цитопротективный, антифибротический, антиоксидантный, апоптознормализующий, литолитический и антиканцерогенный [28-31].

Представляют интерес данные систематического обзора и метаанализа клинических исследований, которые опубликованы в 2018 г. [32]. Показан эффект УДХК, применяемой в различных дозах продолжительностью от 6 нед до 2 лет, на гликемические параметры.

Метаанализ 7 исследований с применением 8 групп лечения УДХК продемонстрировал значительное снижение уровня ГПН после терапии (-3,30 ммоль/л, 95% доверительный интервал – Д $\overline{\text{И}}$ -6,36–-0,24, p=0,034; I2=28,95%).

Метаанализ 2 групп лечения продемонстрировал значительное снижение концентрации гликозилированного гемоглобина – HbA_{1c} (-0,41%, 95% ДИ -0,81–-0,01, p=0.042; I2=0%). Также метаанализ 4 групп лечения выявил существенное уменьшение уровня инсулина в плазме (WMD: -1,50 мг/дл, 95% ДИ -2,81--0,19, p=0,025; I2=67,90%). Результаты данного метаанализа продемонстрировали, что УДХК значительно снижает концентрацию ГПН, HbA, и инсулина, что свидетельствует о ее положительном влиянии на гомеостаз глюкозы [32].

Необходимо отметить, что у пациентов с НАЖБП прием УДХК способствует уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и фиброза печени.

Установлено, что желчные кислоты, включая УДХК, служат сигнальными молекулами с системными эндокринными функциями. Они регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, ТГ и энергии [6].

В нескольких исследованиях показано уменьшение ИР под влиянием УДХК [33]. Результаты других исследований продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, по некоторым данным, фиброза печени. Вместе с тем УДКХ способствует нормализации обмена липидов, уменьшает ИР, что, в свою очередь, направлено на уменьшение толщины комплекса интима-медиа [6, 34, 35].

Данные другого исследования продемонстрировали, что комбинация УДХК и ситаглиптина вызывает более выраженное снижение HbA_{1c} , чем монотерапия УДХК или ситаглиптином.

В исследование включены пациенты с СД 2 (НbA, ≥7,0%) и хронической болезнью печени (НАЖБП). Первая группа исходно получала только УДХК в дозе 900 мг в течение 12 нед с последующим дополнительным включением в терапию ситаглиптина в дозе 50 мг на 12 нед (UDCA-first

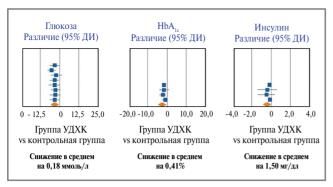


Рис. 3. Воздействие УДХК на углеводный обмен.

Fig. 3. Carbon dioxide exchange effects of ursodoxycholic acid.

group). Вторая группа сначала получала монотерапию ситаглиптином в дозе 50 мг в течение 12 нед с последующим включением УДХК в дозе 900 мг на 12 нед. Исходные характеристики схожи между группами, получавшими сначала УДХК, и ситаглиптин. Продемонстрировано снижение уровня HbA_{1c} (с 7,0±0,3% до 6,4±0,5%; *p*=0,01) в 1-й группе, где пациенты принимали только УДКХ. Уровень НbA еще больше снизился после добавления ситаглиптина $(c 6,4\pm0,5\%$ до $6,0\pm0,4\%$; p<0,01). Выводы исследования: прием УДХК в монотерапии уже приводил к статистически достоверному снижению уровня НbA₁, в среднем на 0,6%. Соответственно, комбинация УДХК и ситаглиптина приводит к более выраженному снижению уровня НbA₁₀ [36].

Согласно современным рекомендациям УДХК может быть применена при всех формах НАЖБП, в том числе на стадии НАСГ и в сочетании с другими диффузными заболеваниями печени [1].

Доказана эффективность УДХК в лечении НАЖБП, в частности НАСГ [1]. Важно отметить, что УДХК в дозе 15-30 мг/кг массы тела ежедневно в течение 24-48 нед приводит к достоверному снижению активности печеночных трансаминаз [37].

Так, материалы метаанализа продемонстрировали не только безопасность применения УДХК у пациентов с СД 2, но и тенденцию к снижению НbA₁₀ на 0,5% за счет лечения НАСГ (рис. 3) [32].

Согласно данным представленного исследования выявлены дополнительные эффекты высоких доз УДХК (дозировка 25-30 мг/кг) при НАСГ. Продемонстрировано улучшение показателей углеводного обмена при СД 2 и нарушении толерантности к глюкозе (рис. 4) [38].

Сочетание НАЖБП и СД 2 обусловлено множеством сходных по типу патогенетических механизмов. Учитывая представленные данные, патогенетически обоснованным является применение препаратов УДХК в комплексной терапии СД 2 и ожирения.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено достаточное количество препаратов УДХК. Референтным препаратом УДХК в странах Европы (EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009), а также в России является препарат Урсофальк.

Урсофальк выпускается в 2 формах: капсулы по 250 мг и таблетки по 500 мг. При назначении высоких доз удобно применение в виде таблеток - 500 мг.

Для профилактики образования желчных конкрементов Урсофальк назначают в дозе 8-10 мг/кг массы тела в сутки (вся доза однократно на ночь) в течение 1-3 мес. При

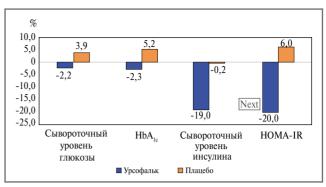


Рис. 4. Действие высоких доз УДХК (25-30 мг/кг) на показатели углеводного обмена у пациентов с НАСГ.

Fig. 4. Action of high doses of ursodoxycholic acid (25–30 mg/kg) on carbohydrate metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis.

НАСГ УДХК (Урсофальк) назначается в дозе 10-15 мг/кг в сутки в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6-12 мес и более.

Заключение

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что плейоморфность НАЖБП проявляется многообразием сопутствующих патофизиологических состояний [5], коморбидность предписывает комплексный подход к лечению пациентов с применением арсенала лекарственных средств, одновременно учитывающих все патогенетические звенья заболе-

Таким образом, всесторонний подход к ведению пациентов с применением комбинации УДХК и препаратов, способствующих модификации пищевого поведения, стабилизации нормальной микрофлоры кишечника, демонстрирует эффективность не только для лечения, но и для профилактики метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП и СД 2. В то же время данная тактика лечения позволяет улучшить и качество жизни больных с полиморбидными заболеваниями.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ГПН - глюкоза плазмы натощак

ДИ – доверительный интервал

ИР - инсулинорезистентность

МС - метаболический синдром

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ - неалкогольный стеатогепатит

СЛ – сахарный лиабет

СД 2 - сахарный диабет 2-го типа

СЖК - свободные жирные кислоты

ТГ – триглицериды

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

НьА, - гликозилированный гемоглобин

AUTEPATYPA/REFERENCES

- 1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;1(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
- 2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 10(th) edition. Available at: https://diabetesatlas.org/atlas/tenthedition/ Accessed: 03.10.2022.
- 3. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. Терапевтический архив. 2017;89(2):59-65 [Bakulin IG, Sandler YuG, Vinnitskaya EV, et al. Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2017;89(2):59-65 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789259-65
- 4. Основы гепатологии. Под ред. А.О. Буеверова. М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2022; с. 213-25 [Osnovy gepatologii. Pod red. AO Bueverova. Moscow: Izdatel'skii dom "ABV-press", 2022; p. 213-25 (in Russian)].
- 5. Буеверов А.О., Рощина К.М., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты комор-Эффективная фармакотерапия. 2022;18(6):32-8 бидности. [Buyeverov AO, Roshchina KM, Bogomolov PO. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a New Look at Aspects of Comorbidity. 2022;18(6):32-8 (in Effektivnaya farmakoterapiya. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-6-32-38
- 6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Гепатология. 2016;2:24-42 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;2:24-42 (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
- 7. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. РМЖ. 2001;2:56-8 [Butrova SA. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment approaches. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2001;2:56-8
- 8. Lonardo A, Lugari S, Ballestri S, et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? Acta Diabetol. 2019;56(4):385-96. DOI:10.1007/s00592-018-1266-0
- Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? Сахарный диабет. 2017;20(5):335-43 [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? Diabetes Mellitus. 2017;20(5):335-43 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9372
- 10. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. Endocr Rev. 2019;40(5):1367-93. DOI:10.1210/er.2019-00034

- 11. Meex RC, Hoy AJ, Morris A, et al. Fetuin B Is a Secreted Hepatocyte Factor Linking Steatosis to Impaired Glucose Metabolism, Cell Metab. 2015;22(6):1078-89. DOI:10.1016/j.cmet.2015.09.023
- 12. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(2):42-55 [Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human Microbiome: age-related changes and functions. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. $2020; 9(2): 42-55 \ (in \ Russian)]. \ DOI: 10.17116/dokgastro 2020902142$
- 13. Jamaludin M, Nazratun NAH, Zariyantey AH, Budin SB. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage. The role of oxidative stress and inflammation. Sultan Qaboos Univ Med J. 2016;16(2):e132-41. DOI:10.18295/squmj.2016.16.02.002
- 14. Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: non-invasive tests are enough. Liver Int. 2018;38(Suppl. 1):67-70. DOI:10.1111/liv.13658
- 15. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. Dig Dis Sci. 2016;61:1356-64. DOI:10.3126/jpn.v6i11.15679
- 16. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Ожирение: диагностика, подходы к лечению. Учебное пособие. М.: Издательство Сеченовского Университета, 2019; с. 43-52 [Petunina NA, Tel'nova ME. Ozhirenie: diagnostika, podkhody k lecheniiu. Uchebnoe posobie. Moscow: Izdatel'stvo Sechenovskogo Universiteta, 2019; p. 43-52 (in Russian)].
- 17. Онучина Е.В. Новый взгляд на пищевые волокна при метаболическом синдроме. Терапевтический архив. 2018;90(4):85-90 [Onuchina EV. A new look at dietary fibers in metabolic syndrome. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2018;90(4):85-90 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890485-90
- 18. Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):313-9 [Kiseleva EV, Demidova TY. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. Obesity and Metabolism. 2021;18(3):313-9 [(in Russian)]. DOI:10.14341/omet12758
- 19. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. Int J Mol Sci. 2018;19(10):2863. DOI:10.3390/ijms19102863
- 20. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004
- 21. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Obes Metab. 2016;18(4):317-32. DOI:10.1111/dom.12596
- 22. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2021;384(12):1113-24. DOI:10.1056/NEJMoa2028395
- 23. Ohki T, Isogawa A, Toda N, Tagawa K. Effectiveness of ipragliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as a second-line treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus who do not respond to incretin-based therapies including glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Clin Drug Investig. 2016;36(4):313-9. DOI:10.1007/s40261-016-0383-1
- 24. Mantovani A, Petracca G, Csermely A, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver

- disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolites. 2020;11(1):22. DOI:10.3390/metabo11010022
- 25. Hartstra A, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights Into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2015;38:159-65. DOI:10.2337/dc14-0769
- 26. Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. Molecules. 2021;26:682. DOI:10.3390/molecules26030682
- 27. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profi le and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Horm Metab Res. 2017;49(11):886-91. DOI:10.1055/s-0043-119089
- 28. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии. Трудный пациент. 2015;10-11:37-43 [Zvenigorodskaya LA. Nonalcoholic fatty liver disease: the evolution of ideas, pathogenetic accents, approaches to therapy. Trudny Patsient. 2015;10-11:37-43 [(in Russian)].
- 29. Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. Русский медицинский журнал. 2017;17:1248-57 [Kazyulin AN. The role of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease: steatosis, steatohepatitis, fibrosis/cirrhosis. Russkii meditsinskii zhurnal. 2017;17:1248-57 [(in Russian)].
- 30. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодеоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. Consilium Medicum. 2003;5(6):318-22 Nadinskaya MYu. The study of the use of ursodeoxycholic acid in hepatology from the perspective of medicine based on scientific evidence. Consilium Medicum. 2003;5(6):318-22 [(in Russian)].
- 31. Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта. Медицинский совет. 2017;15:112-6 [Makhov VM, Ugryumova LN,

- Balakhonov AA, Mamieva ZA. Ursodeoxycholic acid: a view of the therapist. Meditsinskiy sovet. 2017;15:112-6 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-15-112-116
- 32. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and metaanalysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2018;135:144-9. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
- 33. Liu J, Lu H, Lu YF, et al. Potency of individual bile acids to regulate bile acid synthesis and transport genes in primary human hepatocyte cultures. Toxicol Sci. 2014;141:538-46. DOI:10.1093/toxsci/kfu151
- 34. Ozel Coskin BD, Yucesov M, Gursoy S, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. I Gastroenterol Hepatol. 2015;27(2):142-9. DOI:10.1097/MEG.00000000000000264
- 35. Mueller M, Thorrel A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptorantagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. J Hepatol. 2015;62(6):1398-404. DOI:10.1016/j.jhep.2014.12.034
- 36. Shima KR, Ota T, Kato KI, et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. BMJ Open Diab Res Care. 2018;6. DOI:10.1136/bmjdrc-2017-000469
- 37. Wu Z, Xie Y, Morrison RF, et al. PPARy induces the Insulin-dependent Glucose Transporter GLUT4 in the absence of C/EBPa during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. J Clin Invest. 2017;101:22-32. DOI:10.1172/JCI1244
- 38. Ratziu V, de Leding hen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54(5):1011-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2022



BY-NC-SA 4.0

Эффективность пробиотика Saccharomyces boulardii CNCM I-745 в рамках профилактики и лечения диареи у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ф.С. Соколов, А.К. Фоменко, М.К. Девкота, Н.Г. Андреев, А.В. Заборовский[⊠]

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности пробиотика Saccharomyces boulardii CNCM I-745 в рамках профилактики и лечения диареи у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование в 2 параллельных группах. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет с подтвержденным по данным полимеразной цепной реакции диагнозом: U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (1-3-й степени тяжести пневмонии по данным компьютерной томографии), принимающих антибактериальную терапию. Все пациенты были подразделены на 2 равные группы (л=60) в зависимости от назначения пробиотика S. boulardii CNCM I-745 в дополнение к основной терапии. Пробиотик назначался лечащим врачом по 2 капсулы в сутки (суммарно 500 мг в сутки) за 30 мин до основного приема пиши курсом на 10 дней. Всем пациентам во время исследования проводился первичный мониторинг основных клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Помимо этого в обеих группах прецизионно оценивался симптом диареи (стул кратностью более 3 раз в сутки 6 и 7-го типа по Бристольской шкале формы кала), включая частоту его развития, длительность, а также количество актов неоформленного стула за сутки.

Результаты. В общем пуле пациентов за период наблюдения диарея зарегистрирована у 21,7% госпитализированных больных (95% доверительный интервал – ДИ 14,2–29,1) со средней продолжительностью 4,6154 дня (95% ДИ 3,7910–5,4398). Частота регистрации диареи в 1-й группе составила 13,3% (95% ДИ 4,5-22,2), тогда как во 2-й группе – 30,0% (95% ДИ 18,1-41,9). Расчет относительного риска показал, что применение пробиотика S. boulardii CNCM I-745 способствует значимому снижению риска диареи у госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19, принимающих антибактериальную терапию (отношение шансов – ОШ 0,3590, 95% ДИ 0,1421-0,9069; p=0,0303). В 1-й группе продолжительность диареи составила 3,1250 сут (95% ДИ 2,5892-3,6608), тогда как во 2-й группе – 5,2778 сут (95% ДИ 4,2290-6,3265), р=0,0112. Среднесуточная частота эпизодов неоформленного стула у пациентов с диареей в 1-й группе составила 3,2500 (95% ДИ 2,6588–3,8412), что оказалось значительно ниже, чем во 2-й группе, -4,3889 (95% Δ И 3,7252-5,0525), p=0,0272. Вторичная конечная точка – Δ лительность госпитализации – также оказалась Δ остоверно короче у пациентов 1-й группы, составив 11,6833 дня (95% ДИ 11,2042–12,1625) в сравнении со 2-й группой – 12,7333 дня (95% ДИ 12,1357-13,3309), p=0,0120.

Заключение, Настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что добавление пробиотика S. boulardii CNCM I-745 в состав схем основной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, получающих антибактериальную терапию, способствует снижению частоты развития диареи и ее тяжести в период госпитализации, а также длительности госпитализации.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, ЖКТ, диарея, Saccharomyces boulardii, S. boulardii CNCM I-745 Аля цитирования: Маев И.В., Андреев А.Н., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Девкота М.К., Андреев Н.Г., Заборовский А.В. Эффективность пробиотика Saccharomyces boulardii CNCM I-745 в рамках профилактики и лечения диареи у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(10):1163-1170. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201881 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[™]**Заборовский Андрей Владимирович** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии. Тел.: +7(495)650-45-14; e-mail: azabor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7923-9916

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-4007-7112

Соколов Филипп Сергеевич – врач-специалист отд-ния микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии. ORCID: 0000-0003-2813-6498

Фоменко Алексей Константинович – врач-специалист отд-ния микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии. ORCID: 0000-0002-1794-7263

Девкота Михаил Кумарович – врач-специалист отд-ния микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии. ORCID: 0000-0002-3736-4196

Андреев Николай Германович - канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-5136-0140

[™]**Andrew V. Zaborovsky.** E-mail: azabor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7923-9916

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Dmitry N. Andreev. ORCID: 0000-0002-4007-7112

Philipp S. Sokolov. ORCID: 0000-0003-2813-6498

Aleksei K. Fomenko. ORCID: 0000-0002-1794-7263

Mikhail K. Devkota. ORCID: 0000-0002-3736-4196

Nikolai G. Andreev. ORCID: 0000-0002-5136-0140

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 probiotic drug in the prevention and treatment of diarrhea in hospitalized patients with new coronavirus infection COVID-19

Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Philipp S. Sokolov, Aleksei K. Fomenko, Mikhail K. Devkota, Nikolai G. Andreev, Andrew V. Zaborovsky[™]

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficacy of Saccharomyces boulardii (S. boulardii) CNCM I-745 probiotic drug in preventing and treating diarrhea in hospitalized patients with COVID-19.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted in two parallel groups. The study included males and females aged 18 to 60 with the following diagnosis confirmed by polymerase chain reaction: U07.2 Coronavirus infection COVID-19, caused by SARS-CoV-2 virus (grade 1-3 pneumonia according to CT scan). All patients received antibiotic therapy. The patients were subdivided into two equal groups (n=60) depending on the administration of S. boulardii CNCM I-745 probiotic drug in addition to standard treatment. The probiotic was prescribed by the attending physician; the dose was 2 capsules per day (500 mg/day) 30 min before the meal for 10 days. All patients were monitored for main clinical, laboratory, and instrumental parameters during the study. In addition, the symptom of diarrhea (stool with a frequency of more than 3 times a day of type 6 and 7 according to the Bristol stool scale), including its frequency, duration, and the number of bowel movements of loose stool per day were precisely evaluated in both groups.

Results. In the overall patient pool, diarrhea was reported in 21.7% of in-patients during the observation period (95% confidence interval [CI] 14.2–29.1) with a mean duration of 4.6154 days (95% CI 3.7910-5.4398). The incidence of diarrhea in group 1 was 13.3% (95% CI 4.5–22.2), and in group 2, it was 30.0% (95% CI 18.1-41.9). Relative risk showed that the use of the S. boulardii CNCM I-745 probiotic drug leads to a significant reduction in the risk of diarrhea in hospitalized patients with COVID-19 infection receiving antibiotic therapy (odds ratio [OR] 0.3590, 95% CI 0.1421-0.9069; p=0.0303). In group 1, the duration of diarrhea was 3.1250 days (95% CI 2.5892-3.6608) versus 5.2778 days (95% CI 4.2290-6.3265) in group 2, p=0.0112. The mean daily frequency of loose stools in patients with diarrhea in group 1 was 3.2500 (95% CI 2.6588–3.8412) versus 4.3889 (95% CI 3.7252–5.0525) in group 2, p=0.0272. The secondary endpoint, duration of hospital stay, was also significantly shorter in group 1 patients — 11.6833 days (95% CI 11.2042-12.1625) versus 12.7333 days (95% CI 12.1357-13.3309) in group 2, p=0.0120.

Conclusion. The present prospective comparative study demonstrated that adding S. boulardii CNCM I-745 probiotic drug into the standard treatment regimen of patients with new coronavirus infection COVID-19 receiving antibiotic therapy helps reduce the incidence of diarrhea and its severity during hospitalization, as well as the duration of hospital stay.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, GI tract, diarrhea, Saccharomyces boulardii, S. boulardii CNCM I-745 For citation: Maev IV, Andreev DN, Sokolov PS, Fomenko AK, Devkota MK, Andreev NG, Zaborovsky AV. Efficacy of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 probiotic drug in the prevention and treatment of diarrhea in hospitalized patients with new coronavirus infection COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1163-1170. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201881

Ввеление

В конце 2019 г. в Китае произошла вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndromerelated coronavirus 2), которая инициировала дальнейшее распространение заболевания по всему миру [1, 2]. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения охарактеризовала принявшую мировой масштаб экспансию COVID-19 как пандемию [3, 4]. По состоянию на начало августа 2022 г. во всем мире зарегистрировано более 576 млн случаев данного инфекционного заболевания, тогда как общее количество летальных исходов превышает 6,4 млн [5]. В России кумулятивное количество случаев COVID-19 составляет около 18,3 млн, а ассоциированных смертей - более 375 тыс. [5].

SARS-CoV-2 способен передаваться от человека человеку воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре, поцелуях), воздушно-пылевым и контактным путями [4]. Согласно крупным выборкам, медиана инкубационного периода заболевания составляет от 4 до 5 дней [6, 7]. Большинство случаев инфицирования являются асимптомными и легкими, однако в 5% из них COVID-19 приводит к развитию жизнеугрожающих состояний и осложнений [8]. Основными факторами риска, детерминирующими критические осложнения COVID-19, являются мужской пол (отношение шансов - ОШ 1,76, 95% доверительный интервал – ДИ 1,41-2,18), возраст старше 65 лет (ОШ 6,06, 95% ДИ 3,98-9,22), курение (ОШ 2,51, 95% ДИ 1,39-3,32), сахарный диабет (ОШ 3,68, 95% ДИ 2,68-5,03), сердечно-сосудистые заболевания (ОШ 5,19, 95% ДИ 3,25-8,29), а также заболевания дыхательной системы (ОШ 5,15, 95% ДИ 2,51-10,57) [9].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в превалирующем большинстве случаев манифестирует респираторными симптомами и лихорадкой, однако у ряда пациентов могут отмечаться гастроэнтерологические проявления [1, 10]. В последнем метаанализе, систематизировавшем результаты 125 исследований (более 25 000 пациентов), показано, что обобщенная частота гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19 составляет 20,3% (95% ДИ 16,6-23,9%) [11]. Продемонстрировано, что симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) мультиплицируют риск неблагоприятных и жизнеугрожающих осложнений COVID-19, что подчеркивает особую релевантность раннего выявления гастроэнтерологической симптоматики у таких больных и ее адекватную коррекцию [10, 11].

Среди множества гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19 наиболее часто регистрируется диарея [12]. В некоторых выборках частота данного симптома достигала 49,5% [12, 13]. В крупнейшей российской когорте пациентов с COVID-19 (n=3764) распространенность диареи у госпитализированных больных составила 15,04% (95% ДИ 13,90-16,19) [10]. Метаанализ, резюмирующий результаты 26 исследований (n=7860), продемонстрировал, что средняя продолжительность диареи составляет 4,2 дня (95% ДИ 3,6-4,9), тогда как среднее количество актов дефекаций - 4,6 (95% ДИ 3,8-5,3) [14]. Механизмы развития диареи у пациентов с COVID-19 могут быть обусловлены как собственным цитопатическим действием вируса на энтероциты кишечника, так и ятрогенным влиянием, связанным с сопутствующей антибиотикотерапией [1, 12, 13]. Антибиотикоассоциированная диарея развивается у 5-35% пациентов и является значимой проблемой

для клиницистов, так как может существенно ухудшить прогноз основного заболевания [15, 16]. На сегодняшний день Saccharomyces boulardii являются одними из самых изучаемых пробиотических средств в современной медицине, способных редуцировать риск развития диареи [17]. Согласно метаанализу L. McFarland (2010 г.), обобщившему результаты 10 рандомизированных исследований, проводившихся во взрослой популяции, одновременное назначение S. boulardii и антибиотикотерапии достоверно снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи (отношение рисков - ОР 0,47, 95% ДИ 0,35-0,63; p < 0,001) [18]. Аналогичные результаты продемонстрированы в метаанализе Н. Szajewska и соавт. (2015 г.), где оценивалась эффективность применения S. boulardii как у взрослых, так и у детей (ОР 0,47, 95% ДИ 0,38-0,57) [19]. Эффективность S. boulardii также продемонстрирована в рамках метаанализа исследований, проведенных в популяции пациентов с острой диареей инфекционного генеза [20]. В метааналитической работе L. McFarland (2018 г.) с использованием анализа штамм-специфичности показано, что S. boulardii CNCM I-745 обладает наиболее релевантной доказательной базой эффективности в рамках лечения острой инфекционной диареи у взрослых и детей [21]. Вместе с тем данных об эффективности S. boulardii CNCM I-745 у пациентов с COVID-19 в настоящий момент нет.

Цель исследования - оценка эффективности пробиотика S. boulardii CNCM I-745 в рамках профилактики и лечения диареи у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материалы и методы Дизайн исследования

В Клиническом центре COVID-19 на базе Клинического медицинского центра «Кусково» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России проведено проспективное сравнительное исследование в 2 параллельных когортах (группах). Набор пациентов осуществлялся с февраля по май 2022 г. В исследование включены 120 пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19 на основании лабораторно подтвержденной детекции РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах оро-/назофарингеального мазка. Пациенты с подозрением на COVID-19 на основании только симптомов или данных компьютерной томографии (КТ) без верификации вируса методом ПЦР в исследование не включались.

Пациенты соответствовали всем нижеперечисленным критериям включения в исследование:

- возраст от 18 до 60 лет с подтвержденным диагнозом: U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, по данным ПЦР (оро-/назофарингеальный мазок);
- легкая и средняя тяжесть течения коронавирусной инфекции (1-3-я степень тяжести пневмонии по данным КТ);
- сопутствующий прием антибактериальной терапии (до и во время текущей госпитализации);
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациент не включался в исследование или исключался из него, если соответствовал хотя бы одному из нижеприведенных критериев невключения/исключения:

- тяжелое течение основного заболевания;
- злокачественные новообразования любой локализации;

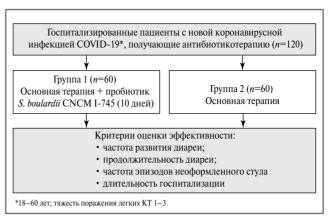


Рис. 1. Схема исследования.

Fig. 1. Study design.

- сопутствующие тяжелые соматические и психические
- документированные функциональные и воспалительные заболевания кишечника;
- необходимость в применении центрального венозного катетера;
- беременность;
- участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в последние 30 дней;
- любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.

Основной процесс диагностики и лечения COVID-19 в клинике полностью базировался на актуальной версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)» [22]. После подписания информированного согласия и включения в исследование все пациенты были подразделены на 2 равные группы (n=60) в зависимости от назначения пробиотика S. boulardii CNCM I-745 (Энтерол®, BIOCODEX, Франция) в дополнение к основной терапии (рис. 1).

Пробиотик назначался лечащим врачом по 2 капсулы в сутки (суммарно 500 мг в сутки) за 30 мин до основного приема пищи курсом на 10 дней.

Всем пациентам во время исследования проводился первичный мониторинг основных клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Помимо этого, в обеих группах прецизионно оценивался симптом диареи (стул кратностью более 3 раз в сутки 6 и 7-го типа по Бристольской шкале формы кала), включая частоту его развития, длительность, а также количество актов неоформленного стула за сутки.

Этика

Исследование подготовлено и проведено в соответствии с законодательными, нормативными, отраслевыми стандартами и применимыми этическими требованиями. Протокол исследования одобрен решением Межвузовского комитета по этике (выписка из протокола №01 заседания от 20 января 2022 г.).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.023 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Анализировались такие конечные точки, как частота

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах сравнения

Table 1. Patient characteristics in comparison groups

Показатель	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=60)	Значимость различий (<i>p</i>)
	Демография		
Средний возраст, лет	42,2667 (95% ДИ 39,3619–45,1714)	44,3500 (95% ДИ 41,6071–47,0929)	0,3268
Мужчины, абс. (%)	27 (45,0)	29 (48,3)	0,8549
Женщины, абс. (%)	33 (55,0)	31 (51,7)	
	Течение заболеван	ия	
Длительность заболевания до госпитализации, дни	5,2000 (95% ДИ 4,5013-5,8987)	4,8833 (95% ДИ 4,0817-5,6850)	0,2913
KT-1, a6c. (%)	26 (43,3)	24 (40,0)	0,8532
КТ-2, абс. (%)	24 (40,0)	25 (41,7)	1,0000
КТ-3, абс. (%)	10 (16,7)	11 (18,3)	0,8158
Потребность в дополнительном кислороде, абс. (%)	14 (23,3)	15 (25,0)	1,0000
	Клинические проявления	, абс. (%)	
Слабость	60 (100)	60 (100)	1,0000
Лихорадка	58 (96,7)	59 (98,3)	1,0000
Кашель	59 (98,3)	59 (98,3)	1,0000
Одышка	40 (66,7)	42 (70,0)	0,8446
Мышечные боли	16 (26,7)	14 (23,3)	0,8333
	Лабораторные показа	птели	
Гемоглобин, г/л	134,3220 (95% ДИ 129,5918-139,0522)	135,9167 (95% ДИ 131,3792-140,4541)	0,6323
$Эритроциты, 10^{12}/\pi$	4,6214 (95% ДИ 4,4696-4,7732)	4,6520 (95% ДИ 4,4931-4,8109)	0,7003
Лейкоциты, 10°/л	6,9468 (95% ДИ 5,9050-7,9887)	7,4361 (95% ДИ 6,3107-8,5615)	0,5201
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	211,2833 (95% ДИ 191,1642-231,4024)	216,1356 (95% ДИ 191,8794-240,3918)	0,8503
Общий белок, г/л	70,3682 (95% ДИ 68,7085–72,0278)	70,0322 (95% ДИ 68,4159-71,6485)	0,6100
АЛТ, Ед/л	33,9167 (95% ДИ 29,0413-38,7921)	33,6005 (95% ДИ 29,5025-37,6985)	0,7950
АСТ, Ед/л	36,7083 (95% ДИ 31,4462-41,9705)	33,8550 (95% ДИ 29,0118-38,6982)	0,4039
Билирубин общий, мкмоль/л	11,7629 (95% ДИ 10,3292-13,1965)	12,2296 (95% ДИ 10,5830-13,8763)	0,8686
Креатинин, мкмоль/л	101,6356 (95% ДИ 93,2157-110,0555)	95,0950 (95% ДИ 89,4519-100,7381)	0,2938
СРБ, мг/л	55,3823 (95% ДИ 42,6864-68,0782)	53,2669 (95% ДИ 39,0877-67,4462)	0,7099

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок.

(в относительном соотношении), длительность диареи (в абсолютном соотношении) и среднее количество эпизодов дефекации за период наблюдения в сутки (в абсолютном соотношении). Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни и параметрического критерия Фишера. Различия между группами считались достоверными при p<0,05.

Результаты

Популяция пациентов

В проспективное сравнительное исследование включены 120 пациентов с верифицированным диагнозом: U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, согласно критериям включения/невключения. Средний возраст обследованных больных составил 42,0849 года (95% ДИ 40,0854-44,0844), в гендерном составе преобладали женщины (53,3%).

В общем пуле пациентов за период наблюдения диарея зарегистрирована у 21,7% госпитализированных больных (95% ДИ 14,2-29,1) со средней продолжительностью 4,6154 дня (95% ДИ 3,7910-5,4398). На момент госпитализации данный симптом наблюдался у 7,5% пациентов (95% ДИ 2,7-12,2). Токсигенная активность *C. difficile* зарегистрирована у 6 пациентов, которым дополнительно назначена специфическая терапия без исключения из протокола исследования. Длительность госпитализации в общем пуле пациентов составила 12,2083 дня (95% ДИ 11,8191-12,5976). У пациентов с диареей выявлена достоверная прямая корреляция между длительностью госпитализации и продолжительностью данного симптома (r=0,7192, p<0,0001); **рис. 2**.

Анализ эффективности в группах сравнения

Сформированные группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим, клиническим, лабора-

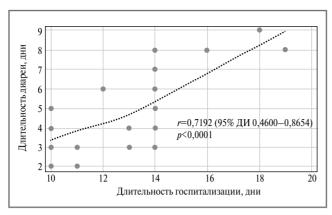


Рис. 2. Корреляция между длительностью госпитализации и продолжительностью диареи в общем пуле больных.

Fig. 2. Correlation between a hospital stay and diarrhea duration in the overall patient pool.

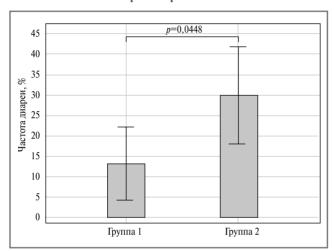


Рис. 3. Частота регистрации диареи в группах сравнения.

Fig. 3. Incidence of diarrhea in comparison groups.

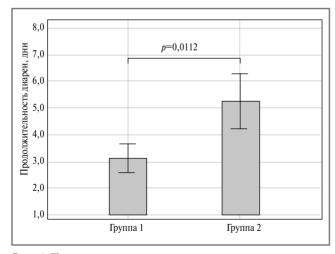


Рис. 4. Продолжительность диареи в группах сравнения.

Fig. 4. Duration of diarrhea in comparison groups.

торным и инструментальным данным (табл. 1). Профиль назначавшейся фармакотерапии также не имел достоверных различий между группами (табл. 2).

Частота регистрации диареи в 1-й группе составила 13,3% (95% ДИ 4,5-22,2), тогда как во 2-й группе - 30,0%

Таблица 2. Фармакотерапия в группах сравнения, абс. (%) Table 2. Pharmacotherapy in comparison groups, n (%)

Класс препаратов	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=60)	Значимость различий (<i>p</i>)
Антибактериаль- ные препараты	60 (100)	60 (100)	1,0000
Противовирус- ные препараты	28 (46,7)	24 (40,0)	0,5807
Антикоагулянты	56 (93,3)	53 (88,3)	0,3665
Глюкокортико- стероиды	51 (85,0)	52 (86,7)	1,0000
Ингибиторы про- тонной помпы	20 (33,3)	25 (41,7)	0,4509
Муколитики	16 (26,7)	19 (31,7)	0,5551
Антигипертен- зивные препа- раты	6 (10)	10 (16,6)	0,4213
Гипогликемичес- кие препараты	2 (3,3)	5 (8,3)	0,4390

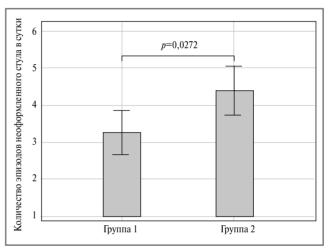


Рис. 5. Количество эпизодов неоформленного стула у пациентов с зарегистрированной диареей в группах сравнения.

Fig. 5. Number of loose stools in patients with reported diarrhea in comparison groups.

(95% ДИ 18,1-41,9) (рис. 3). Расчет относительного риска показал, что применение пробиотика S. boulardii CNCM I-745 способствует значимому снижению риска диареи у госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19, принимающих антибактериальную терапию (ОШ 0,3590, 95% ДИ 0,1421-0,9069; p=0,0303).

Во время исследования ни у одного пациента не зафиксировано нежелательных явлений на фоне приема пробиотика S. boulardii CNCM I-745 (Энтерол®, BIOCODEX, Франция).

Прецизионный анализ в сравниваемых группах продемонстрировал, что в группе пациентов, принимавших пробиотик S. boulardii CNCM I-745, отмечались достоверно меньшая продолжительность диареи и частота эпизодов неоформленного стула (рис. 4, 5). Так, в 1-й группе продолжительность диареи составила 3,1250 сут (95% ДИ 2,5892-3,6608), тогда как во 2-й группе - 5,2778 сут (95% ДИ 4,2290-6,3265). Среднесуточная частота эпизодов

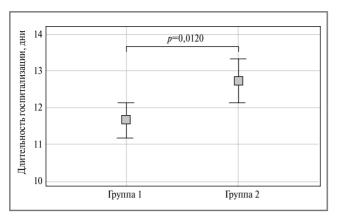


Рис. 6. Длительность госпитализации пациентов в группах сравнения.

Fig. 6. Duration of hospital stay of patients in comparison groups.

неоформленного стула у пациентов с диареей в 1-й группе составила 3,2500 (95% ДИ 2,6588-3,8412), что оказалось значительно ниже, чем во 2-й группе - 4,3889 (95% ДИ 3,7252-5,0525). Вторичная конечная точка - длительность госпитализации - также оказалась достоверно короче у пациентов 1-й группы, составив 11,6833 дня (95% ДИ 11,2042-12,1625) в сравнении со 2-й группой - 12,7333 дня (95% ДИ 12,1357-13,3309); рис. 6.

Обсуждение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 представляет собой острое респираторное заболевание, возникающее в результате инфицирования вирусом SARS-CoV-2, которое наиболее часто может осложняться развитием вирусной пневмонии, способной индуцировать формирование острого респираторного дистресс-синдрома и острой дыхательной недостаточности [23–25]. Заболевание в превалирующем большинстве случаев манифестирует респираторными симптомами и лихорадкой, однако примерно у 15-20% пациентов могут отмечаться гастроэнтерологические проявления [10, 11]. Релевантность раннего выявления симптоматики со стороны ЖКТ у пациентов с COVID-19 подчеркивается результатами метааналитических работ, продемонстрировавших, что у лиц с гастроэнтерологическими симптомами отмечается повышенный риск неблагоприятного течения заболевания и развития осложнений [11, 26].

Диарея является одним из наиболее частых гастроэнтерологических проявлений COVID-19, распространенность которой в некоторых выборках фактически достигала 50% [12, 13]. Представляется, что патогенез данного симптома в рамках COVID-19 носит комплексный характер и обусловлен как цитопатическим воздействием вируса, так и ятрогенным влиянием (рис. 7) [1, 12, 13]. Поражение ЖКТ, индуцированное SARS-CoV-2, реализуется за счет прямого цитотоксического эффекта вируса, нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, мальабсорбции триптофана в эпителии кишечника, а также нарушения микробиоты кишечника [27]. Ятрогенный генез развития диареи у пациентов с COVID-19 обусловлен применением антибактериальной терапии, используемой для лечения вторичных инфекций [28]. Известно, что применение антибактериальных препаратов приводит к качественным и количественным негативным изменениям микробиома кишечника, снижая бактериальное раз-

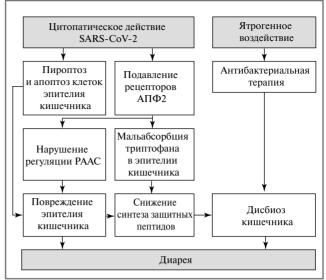


Рис. 7. Механизмы генеза диареи у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Примечание. АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая

Fig 7. Diarrhea mechanisms in patients with novel coronavirus infection COVID-19.

нообразие, уменьшая абсолютное количество отдельных таксонов, а также нарушая колонизационную резистентность (защита от колонизации потенциально патогенными, например Enterobacteriaceae, или условно-патогенными, например *C. difficile*, *Candida* spp., opганизмами) [29–31]. Клиническими отражениями таких нарушений являются побочные явления антибактериальной терапии со стороны ЖКТ, включая диарею, частота развития которой может достигать 35% [29, 32]. В настоящий момент пробиотики рассматриваются как перспективное направление снижения риска развития диареи у пациентов, принимающих антибактериальные препараты [33].

Настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что добавление пробиотика S. boulardii CNCM I-745 в состав схем основной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, получающих антибактериальную терапию, способствует снижению частоты развития диареи (ОШ 0,3590, 95% ДИ 0,1421-0,9069) и ее тяжести в период госпитализации. В целом полученные результаты согласуются с данными нескольких метаанализов, демонстрирующих эффективность S. boulardii в рамках регресса риска антибиотикоассоциированной (включая С. difficile-ассоциированную) и острой диареи инфекционного генеза [17-21, 34]. Вместе с тем это первое исследование с применением S. boulardii CNCM I-745 в популяции пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Заключение

Таким образом, настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что добавление пробиотика S. boulardii CNCM I-745 в состав схем основной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, получающих антибактериальную терапию, способствует снижению частоты развития диареи и ее тяжести в период госпитализации, а также длительности госпитализации.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю благодарность своим уважаемым коллегам из Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России за самоотверженный труд в борьбе с пандемией и за оказанную помощь в проведении данного исследования.

Gratitude. The authors express their gratitude to our distinguished colleagues from the Clinical Center COVID-19 of the Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry for the selfless work in the fight against the pandemic and for the assistance provided in the conduct of this study.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола №01 заседания от 20.01.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Interuniversity local ethics committee (protocol No. 01 of 20.01.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал ЖКТ - желудочно-кишечный тракт КТ - компьютерная томография

ОР - отношение рисков

ОШ - отношение шансов

ПЦР - полимеразная цепная реакция

SARS-CoV-2 - Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

AUTEPATYPA/REFERENCES

- 1. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. Терапевтический архив. 2020;92(8):4-11 [Maev IV, Shpektor AV, Vasilyeva EYu, et al. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2020;92(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000767
- 2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33. DOI:10.1056/NEIMoa2001017
- 3. Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J. The outbreak of COVID-19: an overview. J Chinese Med Assoc. 2020;83(3):217-220. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000270
- 4. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020;109(3):102433. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102433
- Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Available at: https://ourworldindata.org/coronavirus. Accessed: 31.07.2022.
- 6. Guan W, Ni Z, 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
- 7. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577-82. DOI:10.7326/M20-0504
- 8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. JAMA. 2020;323(13):1239. DOI:10.1001/jama.2020.2648
- 9. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. J Infect. 2020;81(2):e16-e25. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.021

- 10. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., и др. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. Терапевтический архив. 2021;93(8):853-61 [Ianushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, et al. Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(8):853-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200977
- 11. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(7):667-78. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30126-6
- AR, Misdraji J. COVID-19: gastrointestinal hepatobiliary manifestations. Hum Pathol. 2022;5(7):667-78. DOI:10.1016/j.humpath.2022.07.006
- 13. Ozkurt Z, Çınar Tanrıverdi E. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. World J Clin Cases. 2022;10(4):1140-63. DOI:10.12998/wjcc.v10.i4.1140
- 14. Maslennikov R, Poluektova E, Ivashkin V, Svistunov A. Diarrhoea in adults with coronavirus disease - beyond incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis (Auckl). 2021;53(5):348-60. DOI:10.1080/23744235.2021.1885733
- 15. Beaugerie L, Petit J-C. Antibiotic-associated diarrhoea. Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18(2):337-52. DOI:10.1016/j.bpg.2003.10.002
- 16. Mateen BA, Samanta S, Tullie S, et al. Diarrhoea and preadmission antibiotic exposure in COVID-19: a retrospective cohort study of 1153 hospitalised patients. BMJ Open Gastroenterol. 2021;8(1):e000593. DOI:10.1136/bmjgast-2020-000593
- 17. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Применение Saccharomyces boulardii в современной клинической практике. Consilium Medicum. 2013;15(8):35-8 [Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Application

- of Saccharomyces boulardii in modern clinical practice. Consilium Medicum. 2013;15(8):35-8 (in Russian)].
- 18. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. World J Gastroenterol. 2010;16(18):2202. DOI:10.3748/wjg.v16.i18.2202
- 19. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibioticassociated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(7):793-801. DOI:10.1111/apt.13344
- 20. Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, et al. Effectiveness and safety of Saccharomyces boulardii for acute infectious diarrhea Expert Opin Biol Ther. 2012;12(4):395-410. DOI:10.1517/14712598.2012.664129
- 21. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-specificity and diseasespecificity of probiotic efficacy: a systematic review and meta-analysis. Front Med. 2018;5:124. DOI:10.3389/fmed.2018.00124
- 22. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Режим доступа: https://static0.minzdrav. gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_ COVID-19_V15.pdf. Ссылка активна на 25.09.2022 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 15 (22.02.2022). at: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/ attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Accessed: 05.05.2022 (in Russian)].
- 23. Elshazli RM, Kline A, Elgaml A, et al. Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: a meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves. J Med Virol. 2021;93(5):2740-68. DOI:10.1002/jmv.26836
- 24. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. Rev Clínica Española (English Ed). 2021;221(1):55-61. DOI:10.1016/j.rceng.2020.03.001
- 25. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. Postgrad Med J. 2021;97(1147):312-20. DOI:0.1136/postgradmedj-2020-138577

- 26. Mandal A, Konala VM, Adapa S, et al. Gastrointestinal manifestations in COVID-19 infection and its practical applications. Cureus. 2020;12(6):e8750. DOI:10.7759/cureus.8750
- 27. Mitsuvama K, Tsuruta K, Takedatsu H, et al. Clinical features and pathogenic mechanisms of gastrointestinal injury in COVID-19. I Clin Med. 2020;9(11):3630. DOI:10.3390/jcm9113630
- 28. Megyeri K, Dernovics Á, Al-Luhaibi ZII, Rosztóczy A. COVID-19associated diarrhea. World J Gastroenterol. 2021;27(23):3208-22. DOI:10.3748/wjg.v27.i23.3208
- 29. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. J Infect. 2019;79(6):471-89. DOI:10.1016/j.jinf.2019.10.008
- 30. Myllyluoma E, Ahlroos T, Veijola L, et al. Effects of anti-Helicobacter pylori treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(1):66-72. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2006.08.034
- 31. Ye Q, Shao X, Shen R, et al. Changes in the human gut microbiota composition caused by Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter. 2020:e12713. DOI:10.1111/hel.12713
- 32. Mohsen S, Dickinson JA, Somayaji R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. Can Fam Physician. 2020;66(9):651-9
- 33. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD004827. DOI:10.1002/14651858
- 34. Tariq R, Yadav D, Tahir MW, et al. S136 Efficacy of Saccharomyces boulardii for prevention of Clostridioides difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2021;116(1):S59-S60. DOI:10.14309/01.ajg.0000773016.43460.eb

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2022



BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Перспективы использования нуклеозидного аналога риамиловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2

О.В. Мальцев¹, К.В. Касьяненко $^{\boxtimes 1}$, К.В. Козлов¹, К.В. Жданов¹, И.И. Лапиков²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиническую эффективность нуклеозидных аналогов для лечения пациентов с COVID-19 средней степени тяжести в условиях инфекционного стационара.

. Материалы и методы. Проведена ретроспективная обработка 108 законченных клинических случаев новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести за период 2020-2021 гг. Длительность заболевания на момент поступления не превышала 3 сут. Опытная группа состояла из 53 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии по решению врачебной комиссии назначен риамиловир в режиме off-label в суточной дозировке 1250 мг в течение 5 дней. В группу сравнения вошли 55 пациентов, получавших в качестве противовирусной терапии комбинацию умифеновира с рибавирином в течение 5 дней. Оценивали длительность основных клинических проявлений заболевания, показатели клинического и биохимического анализов крови, результаты исследования РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК-диагностика).

Результаты. Показано статистически значимо более быстрое достижение клинического улучшения в группе пациентов, принимавших риамиловир, а также более быстрая санация от вируса SARS-CoV-2 по результатам этиологической диагностики.

Заключение. Применение нуклеозидного аналога риамиловира для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) средней степени тяжести приводило к статистически значимому снижению длительности общеинфекционных синдромов, симптомов поражения респираторного тракта. Пациенты из опытной группы статистически значимо быстрее достигали клинического выздоровления и санации от возбудителя по результатам МАНК-диагностики.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, риамиловир, противовирусная терапия, умифеновир, рибавирин Аля шитирования: Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., Жданов К.В., Лапиков И.И. Перспективы использования нуклеозидного аналога риамиловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Терапевтический архив. 2022;94(10):1171-1176. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201920 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection

Oleg V. Maltsev¹, Kristina V. Kasyanenko^{⊠1}, Konstantin V. Kozlov¹, Konstantin V. Zhdanov¹, Igor I. Lapikov²

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate clinical efficacy of nucleoside analogues in therapy of moderate COVID-19 in in-patients.

Materials and methods. Retrospective processing of 108 completed clinical cases with moderate novel coronavirus disease was carried out for the period 2020–2021. The duration of the disease at the time of admission did not exceed three days. Experimental group consisted of 53 patients who, in addition to standard therapy, were prescribed "off-label" riamilovir at a daily dosage of 1250 mg for 5 days by the decision of the medical commission. Comparison group included 55 patients who received a combination of umifenovir and ribavirin as antiviral therapy for 5 days. The duration of the main clinical manifestations of the disease, the indicators of clinical and biochemical blood tests, results of the SARS-CoV-2 virus RNA study using the nucleic acid amplification method (NAAT diagnostics).

Results. Significantly faster achievement of clinical improvement in the group of patients treated with riamilovir was shown, as well as faster sanitation from SARS-CoV-2 virus based on the results of etiological testing.

Conclusion. The use of riamilovir for the treatment of patients with moderate novel coronavirus infection (COVID-19) resulted in a significant reduction of general infectious syndromes and respiratory symptoms. Patients from the experimental group significantly faster achieved clinical recovery and sanitation from the pathogen according to the results of NAAT diagnostics.

Keywords: COVID-19, novel coronavirus infection, riamilovir, antiviral therapy, umifenovir, ribavirin

For citation: Maltsev OV, Kasyanenko KV, Kozlov KV, Zhdanov KV, Lapikov II. Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1171-1176. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201920

Информация об авторах / Information about the authors

™Касьяненко Кристина Валерьевна – преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова».

Тел.: +7(911)262-06-33; e-mail: dr.snegur@gmail.com;

ORCID: 0000-0001-9294-7346

Мальцев Олег Вениаминович – канд. мед. наук, зам. нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-6286-9946

Козлов Константин Вадимович – д-р мед. наук, доц., доц. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-4398-7525

□Kristina V. Kasyanenko. E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Oleg V. Maltsev. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Konstantin V. Kozlov. ORCID: 0000-0002-4398-7525

Введение

Несмотря на отчетливую динамику по снижению заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, сохраняется актуальность поиска эффективных и безопасных этиотропных препаратов отечественных производителей для элиминации возбудителя. По данным на октябрь 2022 г., прирост подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации составляет от 32 до 23 тыс. за сутки, что стало минимальным значением с середины августа 2022 г. При этом среднее число госпитализированных превышает 2 тыс. человек в сутки, более 4,5% из которых умирают от осложнений заболевания [1]. Учитывая высокую склонность вируса SARS-CoV-2 к возникновению новых рекомбинантных штаммов вируса, нельзя исключать появления повторных волн роста заболеваемости. Подобная картина наблюдалась перед началом распространения штамма вируса «Стелс-омикрон», когда периоду роста заболеваемости предшествовал довольно длительный период снижения числа заболевших после пика волны «Омикрона» [2].

Подробное изучение генома SARS-CoV-2 позволило установить его значительное сходство (более чем на 78%) с другими представителями подсемейства Orthocoronavirinae (SARS и MERS), которые, в свою очередь, стали причиной вспышек тяжелого острого респираторного синдрома в 2003 и 2010 г. Несмотря на таксономическое родство и схожесть клинической картины заболеваний, вызванных SARS, MERS и SARS-CoV-2, ферментный состав вируса SARS-CoV-2 имеет много морфологических сходств с некоторыми другими одноцепочечными РНК-содержащими вирусами, такими как вирус гепатита С, вирус Западного Нила, Марбург, ВИЧ, риновирус [3]. Это позволило рекомендовать в качестве препаратов прямого противовирусного действия соединения из группы нуклеозидных аналогов, которые на момент начала пандемии уже показали клиническую эффективность в отношении ряда РНК-содержащих вирусов.

Одной из первых потенциальных терапевтических опций стало назначение в качестве этиотропного препарата рибавирина: это обусловлено его активным применением во время вспышки SARS-инфекции в 2003 г. Позже получены данные, свидетельствующие о нарастающей резистентности вирусов рода Betacoronavirus к рибавирину, а когортные исследования в клинических условиях не позволили сделать однозначных выводов о наличии значимого терапевтического эффекта [4]. В дальнейшем комбинация рибавирина с интерферонами продемонстрировала высокую противовирусную активность в отношении MERS-инфекции in vitro, что позволило применять его для лечения пациентов во время вспышки в 2010 г., но доказать наличие эффективности препарата в клинических условиях не удалось. Более того, предшествующий опыт не позволил определить оптимальную разовую и суточную дозу препарата: увеличение доз и длительности применения препарата приводило к развитию нежелательных эффектов (гемолитической анемии и нарушению функции печени) [5]. В связи с этим оптимальным на сегодняшний день считается назначение рибавирина в комбинации с другими противовирусными препаратами, что позволяет снизить частоту развития побочных реакций. Одними из возможных вариантов комбинаций стали сочетания рибавирина с лопинавиром и ритонавиром [6].

Еще одним препаратом, показавшим эффективность в отношении РНК-содержащих вирусов, в том числе сезонного гриппа, стал препарат фавипиравир. Потенциальную активность фавипиравира в отношении коронавирусов исследовали с 2014 г., но большинство доступных работ проведено in vitro. В дальнейшем проведены крупные систематические обзоры, касающиеся оценки эффективности препарата в отношении SARS-CoV-2, но статистически значимых различий при оценке влияния фавипиравира на количество переводов в отделения интенсивной терапии, летальных исходов, необходимости в искусственной вентиляции легких, длительность пребывания в стационаре по сравнению с лекарственными схемами без применения противовирусных препаратов не получено [7]. Использование фавипиравира также не повлияло на скорость элиминации вируса со слизистой оболочки верхних дыхательных путей по сравнению со стандартной терапией [8].

Отечественный нуклеозидный аналог риамиловир разработан и зарегистрирован на территории РФ в 2014 г. Препарат показал клиническую эффективность в отношении вирусов гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций: в крупном исследовании, проведенном в 2019 г. в 16 центрах на территории РФ, получены статистически значимое более быстрое наступление стойкого улучшения клинических симптомов и нормализация температуры тела у пациентов с острыми респираторными заболеваниями негриппозной этиологии [9]. Терапевтическая эффективность препарата для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией оценена в 2020 г. в рамках мультицентрового плацебо-контролируемого исследования с вовлечением 56 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в Китае. Продемонстрировано снижение выраженности инфильтративных изменений в легких, уменьшение числа случаев, требующих применения неинвазивной кислородной поддержки и терапии соматической патологии [10].

Похожие результаты получены и в РФ – назначение риамиловира пациентам с COVID-19 средней степени тяжести приводило к статистически значимому сокращению времени до наступления клинического улучшения, ускорению элиминации вируса со слизистой верхних дыхательных путей, улучшению КТ-картины [11, 12].

Высокая противовирусная активность указанных соединений наряду с положительным опытом применения в клинической практике предопределили цель настоящей работы.

Цель - оценка клинической эффективности нуклеозидных аналогов для лечения пациентов с COVID-19 средней степени тяжести в условиях инфекционного стационара.

Материалы и методы

Проведена ретроспективная обработка 108 законченных клинических случаев новой коронавирусной инфекции по архивным данным клиник ФГБВОУ ВО «Военно-медицин-

Жланов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3679-1874

Лапиков Игорь Игоревич – канд. техн. наук, доц. Института кибербезопасности и цифровых технологий РТУ МИРЭА.

ORCID: 0000-0002-2185-3198

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3679-1874

Igor I. Lapikov. ORCID: 0000-0002-2185-3198

Таблица 1. Лабораторная характеристика пациентов из сравниваемых групп на момент госпитализации

Table 1. Laboratory profile of patients in comparable groups at the time of hospitalization

Признак	Риамиловир (n=53)	Умифеновир + рибавирин (n=55)
Эритроциты, $\times 10^{12}/\pi$	4,73±0,08	4,96±0,06*
Лейкоциты, $\times 10^9/\pi$	$5,79\pm0,5$	$7,09\pm0,81$
Лимфоциты, $\times 10^9/\pi$	1,11±0,1	1,47±0,11*
Тромбоциты, $\times 10^9/\pi$	210,62±10,18	204,22±7,66
Ферритин, нг/мл	331,70±96,69	230,6±45,23
СОЭ, мм/ч	24,74±2,86	13,51±2,56*
АСТ, ЕД/л	31,01±2,33	29,40±2,08
АЛТ, ЕД/л	32,29±2,79	24,21±3,05

^{*}Здесь и далее в табл. 2: p<0,05.

ская академия им. С.М. Кирова» за период 2020-2021 гг. Все пациенты, включенные в исследование, лица мужского и женского пола с лабораторно верифицированной с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК-диагностика) SARS-CoV-2-инфекцией. Степени тяжести заболевания определяли в соответствии с общепринятыми стандартными критериями [13]. У всех поступавших на лечение пациентов с COVID-19 заболевание протекало в среднетяжелой форме, с поражением легких минимального или среднего объема (КТ-1-2). Длительность заболевания на момент поступления не превышала 3 сут. Пациенты, принимавшие участие в исследовании иных лекарственных препаратов в течение 3 предшествующих месяцев, лица со злокачественными заболеваниями, острыми и/или хроническими заболеваниями почек, печени и сердца, женщины в период беременности и лактации, а также при наличии аллергии или индивидуальной непереносимости компонентов назначаемых препаратов исключались из исследования.

Исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова».

Опытная группа состояла из 53 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии по решению врачебной комиссии назначен риамиловир в режиме off-label в суточной дозировке 1250 мг (по 1 капсуле, содержащей 250 мг действующего вещества, 5 раз в сутки) в течение 5 дней. В группу сравнения вошли 55 пациентов, получавших в качестве противовирусной терапии комбинацию умифеновира с рибавирином (по 1 капсуле, содержащей 200 мг действующего вещества для каждого препарата, 4 раза в сутки) в течение 5 дней. Стандартное лечение включало назначение дезинтоксикационной, антикоагулянтной терапии, при необходимости осуществлялось назначение антибактериальных, отхаркивающих, жаропонижающих средств, применялась кислородная поддержка.

В ходе исследования проанализированы показатели общеклинического (значения эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, абсолютное число лимфоцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов - СОЭ), биохимического анализа крови (уровень ферритина, С-реактивного белка - СРБ, аланинаминотрансферазы - АЛТ, аспартатаминотрансферазы - АСТ, прокальцитонина), уровень периферической сатурации кислорода, параметры

Таблица 2. Длительность основных клинических синдромов и симптомов заболевания в зависимости от проведенного лечения (дней)

Table 2. Duration of major clinical syndromes and symptoms depending on the treatment (days)

Признак	Риамиловир (<i>n</i> =53)	Умифеновир + рибавирин (n=55)
Общая длительность лихорадки	5,21±0,41	7,75±0,48*
Фебрильная лихорадка	$2,29\pm0,34$	4,84±0,62*
СОИИ	6,23±0,52	7,54±0,54*
Кашель	3,92±0,63	6,54±0,64*
Ринит	3,33±0,61	3,37±0,9
Фарингит	$3,40\pm0,57$	$3,90\pm0,78$
Трахеит	_	$1,67\pm0,41$
Аносмия	3,46±0,91	7,40±1,58*
Агевзия	$7,00\pm 4,24$	6,33±3,63
Элиминация вируса	8,57±0,62	12,62±0,8*
Выраженность СОИИ (баллы 1-5)	2,00±0,14	2,76±0,15*

коагулограммы (значения D-димера) на момент поступления пациентов на стационарное лечение и на 7-й день от момента начала противовирусной терапии. На основании данных историй болезни регистрировались длительность субъективных и объективных проявлений заболевания, отмеченных у пациентов при поступлении и на протяжении всего срока госпитализации, а также длительность обнаружения возбудителя по результатам этиологической лабораторной диагностики отделяемого носо- и ротоглотки. Выраженность синдрома общей инфекционной интоксикации (СОИИ) оценивалась по пятибалльной шкале, где 1 балл соответствовал незначительной выраженности синдрома, 5 баллов – ярко выраженному синдрому.

В связи с тем, что большинство рассматриваемых признаков на исследуемой выборке пациентов имеют распределение, отличное от нормального, для признаков, характеризующихся непрерывными случайными величинами, выбран непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Средние значения оцениваемых параметров представлены математическим ожиданием и стандартным отклонением. При сравнении двух исследуемых групп по скорости достижения первичной и вторичной конечных точек использован метод анализа рисков. В качестве первичной конечной точки выбрано наступление клинического улучшения (выписка пациента к 10-м суткам от момента госпитализации), вторичной конечной точкой считалась санация от вируса SARS-CoV-2 по результатам МАНК-диагностики отделяемого со слизистых оболочек к 7-м суткам стационарного лечения. Статистические решения принимали на 5% уровне значимости. Статистический анализ проводился с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python, визуализация данных осуществлялась с использованием библиотеки Matplotlib.

Результаты

Пациенты из группы, получавшей комбинацию умифеновира с рибавирином, оказались моложе пациентов из группы получавших риамиловир: средний возраст составил

Таблица 3. Динамика показателей общего анализа крови и некоторых параметров биохимического исследования крови у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от проводимого лечения

Table 3. Evolution of the general blood test and some parameters of the biochemical blood test in patients with SARS-CoV-2 infection, depending on the treatment

	0-i	и день	7-i	й день
Показатель	риамиловир (<i>n</i> =53)	умифеновир + рибавирин (<i>n</i> =55)	риамиловир (n=53)	умифеновир + рибавирин (<i>n</i> =55)
SpO ₂ , %	97,02±0,25	94,12±2,95	97,58±0,23	97,74±0,17
$Эритроциты, \times 10^{12}/\pi$	4,73±0,08	4,96±0,06	4,68±0,10	4,95±0,07
Гемоглобин, г/л	139,06±2,03	141,67±3,21	138,58±2,80	138,62±4,15
Лейкоциты, $\times 10^9/\pi$	5,79±0,50	7,09±0,81	7,14±0,66	6,19±0,27
Лимфоциты, $\times 10^9/\pi$	1,11±0,1*	1,47±0,11	2,17±0,61*	1,94±0,14
СОЭ, мм/ч	24,74±2,86*	13,51±2,56**	17,71±2,45*	26,91±3,97**
Тромбоциты, $\times 10^9/\pi$	210,62±10,18	204,22±7,66	272,07±22,23	246,61±23,19
D-димер, нг/мл	454,57±52,5	566,91±74,17	381,43±73,08	334,68±38,53
СРБ, мг/л	35,42±6,51	37,31±8,56**	15,59±4,42	9,73±2,60**
Ферритин, нг/мл	331,7±96,69	230,6±45,23	388,14±60,45	398,66±121,81
Прокальцитонин, нг/мл	$0,10\pm0,02$	$0,07\pm0,01$	$0,09\pm0,02$	$0,04\pm0,01$
АЛТ, Ед/л	32,29±2,79	24,21±3,05**	50,44±10,51	121,18±29,29**
АСТ, Ед/л	31,01±2,33	29,40±2,08**	30,07±3,03	65,25±14,31**

^{*}p<0,05 при сравнении между 0 и 7-м днем в группе риамиловира, **p<0,05 при сравнении между 0 и 7-м днем в группе умифеновир + рибавирин.

29,85±4,36 и 44,06±2,31 года для лиц из каждой группы соответственно (р<0,05).

В ходе исследования проведено сравнение средних значений лабораторных показателей, которые собраны на момент поступления на стационарное лечение (табл. 1).

В группе пациентов, получавших комбинацию умифеновира с рибавирином, на момент начала терапии средние значения числа эритроцитов, лимфоцитов статистически значимо выше, а значение СОЭ - ниже, чем в опытной группе (p<0,05).

Сравнение средних значений длительности рассматриваемых клинических проявлений заболевания у пациентов из сравниваемых групп представлено в табл. 2.

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, в опытной группе наблюдались статистически значимое сокращение общей длительности лихорадки, в том числе фебрильной, СОИИ, кашля, аносмии, а также более быстрая элиминация вируса из верхних отделов респираторного тракта по результатам МАНК-диагностики (8,57±0,62 сут, 12,62±0,8 сут соответственно). Выраженность СОИИ при динамической оценке за весь период лечения в опытной группе также статистически значимо меньше, чем в группе сравнения (p<0,05).

Результаты оценки влияния различных схем противовирусной терапии на значения лабораторных и инструментальных параметров у пациентов из сравниваемых групп приведены в табл. 3.

Статистические показатели табл. 3 свидетельствуют о том, что в группе пациентов, принимавших риамиловир, отмечено нарастание абсолютного числа лимфоцитов, а также снижение уровня СОЭ к 7-м суткам стационарного лечения (р<0,05).

У пациентов, принимавших комбинацию умифеновира с рибавирином, отмечено снижение уровня СРБ, при этом наблюдается рост СОЭ в динамике. Обращает на себя внимание значительный рост активности печеночных трансаминаз к концу терапии в данной группе пациентов (p<0,05).

Таблица 4. Влияние противовирусной терапии риамиловиром на длительность госпитализации пациентов с COVID-19 средней степени тяжести

Table 4. The effect of the antiviral therapy Riamilovir on the duration of hospitalization of patients with COVID-19 of moderate severity

	Выписаны к 10-му дню госпитализации	Не выписаны к 10-му дню госпитализации	Всего
Риамиловир	17	36	53
Умифеновир + рибавирин	7	48	55
Всего	24	84	108

Таблица 5. Влияние противовирусной терапии риамиловиром на частоту появления первого отрицательного результата МАНК-теста к 7-м суткам госпитализации

Table 5. Influence of antiviral therapy Riamililovir on the frequency of occurrence of the first negative result of NAAT-test to the 7th day of hospitalization

	Отрицатель- ный к 7-м сут- кам госпитали- зации	Положитель- ный к 7-м сут- кам госпитали- зации	Всего
Риамиловир	28	25	53
Умифеновир + рибавирин	13	42	55
Всего	41	67	108

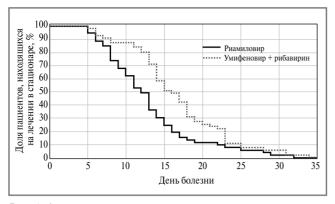


Рис. 1. Динамика уменьшения доли пациентов, находящихся на стационарном лечении, в зависимости от применяемой противовирусной терапии.

Fig. 1. Decrease in the proportion of patients in inpatient care depending on the antiviral therapy applied.

Для оценки скорости достижения конечных точек исследования сформулированы следующие статистические гипотезы:

- 1. Применение риамиловира по сравнению с терапией умифеновиром и рибавирином повышает вероятность клинического улучшения пациента с SARS-CoV-2-инфекцией средней степени тяжести к 10-м суткам госпитализации.
- 2. Применение риамиловира по сравнению с терапией умифеновиром и рибавирином повышает вероятность получения первого отрицательного МАНК-теста у пациента с SARS-CoV-2-инфекцией средней степени тяжести на 7-й день госпитализации.

Для проверки гипотез пациентов сформированы таблицы сопряженности (табл. 4, 5).

По данным таблиц сопряженности произведен расчет относительных рисков и 95% доверительного интервала (ДИ).

Для гипотезы 1 показатель относительного риска равен $RR_{hyp1}=2,52$ с ДИ $CI_{hyp1}=[1,14, 5,58]$. Для гипотезы 2: $_{12}$ =2,23 с ДИ СІ $_{\text{hyp1}}$ =[1,3,3,8].

 $RR_{hyp2}=2.23$ с ДИ $CI_{hyp1}=[1.5, 5.8]$. Для обеих гипотез коэффициент относительного риспринадлежат интервалу от (1, +∞). Рассчитанные статистические параметры позволяют утверждать, что обе статистические гипотезы являются верными с вероятностью ошибки р<0,05.

У пациентов, получавших риамиловир, клиническое улучшение наступало статистически значимо быстрее, чем в группе сравнения (рис. 1).

Более быстрая элиминация вируса из верхних дыхательных путей по результатам МАНК-теста также наблюдалась в опытной группе (рис. 2).

Обсуждение

Несмотря на противоречивость данных о клинической эффективности нуклеозидных аналогов для лечения пациентов с инфекционными заболеваниями коронавирусной этиологии, полученный опыт позволяет считать данную группу препаратов перспективной стратегией этиотропной терапии. Установлено, что помимо позитивного влияния на клеточное звено противовирусного иммунитета риамиловир не оказывал влияния на уровни печеночных трансаминаз, что может свидетельствовать о хорошем профиле безопасности препарата.

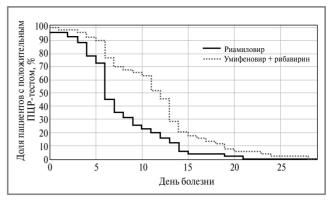


Рис. 2. Динамика элиминации SARS-CoV-2 со слизистой оболочки верхних дыхательных путей у пациентов с COVID-19 в зависимости от выбранной схемы противовирусной терапии.

Примечание. ПЦР - полимеразная цепная реакция.

Fig. 2. Elimination dynamics of SARS-CoV-2 with mucosa of upper respiratory tract in patients with COVID-19 depending on the selected antiviral therapy regimen.

Полученные результаты исследования имеют положительные перспективные результаты, но в то же время требуют проведения дополнительных исследований, так как опыт, представленный в настоящей статье, имеет ряд ограничений: пациенты из сравниваемых групп имели различия в возрасте, также не учитывался половой состав популяции. Для достижения наиболее репрезентативных результатов требуется детальное изучение соматического анамнеза пациентов, включенных в исследование, в связи с тем, что на сегодняшний день основное значение в прогрессировании и развитии тяжелого течения заболевания придают коморбидности пациента [14]. Результаты, полученные в данном исследовании, являются статистически значимыми. В перспективе планируется расширение объема выборок сравниваемых групп с целью выявления статистической значимости различий в группах ежедневно регистрируемых параметров витальных функций (артериальное давление, SpO₂, частота сердечных сокращений, дыхательных движений), что в итоге должно привести к повышению ценности проводимого исследования [15, 16]. Ранние сроки назначения противовирусных препаратов, продемонстрированные в нашем исследовании, ограничивают возможность сделать вывод об эффективности представленных схем лечения при назначении их на более поздних сроках заболевания, с количественной оценкой репликативной активности вируса.

Заключение

Применение нуклеозидного аналога риамиловира для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) средней степени тяжести приводило к статистически значимому снижению длительности общеинфекционных синдромов и некоторых симптомов поражения респираторного тракта. Пациенты из опытной группы статистически значимо быстрее достигали клинического выздоровления и санации от возбудителя по результатам этиологической лабораторной диагностики.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the

conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ЛИ – доверительный интервал

МАНК-диагностика – метод амплификации нуклеиновых кислот

СОИИ - синдром общей инфекционной интоксикации

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

AUTEPATYPA/REFERENCES

- 1. COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Situation Report. Available at: https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data explorer?facet =none&Metric=Confirmed+deaths&Interval=7-day+rolling+average& Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&count ry=~RUS. Accessed: 05.10.2022.
- COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Available at: https://coronavirus.jhu.edu/map.html. Accessed: 05.10.2022.
- Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, et al. Coronaviruses drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327-47. DOI:10.1038/nrd.2015.37
- Smith EC, Blanc H, Surdel MC, et al. Coronaviruses lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: evidence for proofreading and potential therapeutics. *PLoS Pathog.* 2013;9(8):e1003565. DOI:10.1371/journal.ppat.1003565
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med. 2006;3(9):343. DOI:10.1371/journal.pmed.0030343
- Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol*. 2004;31(1):69-75. DOI:10.1016/j.jcv.2004.03.003
- Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, et al. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Sci Rep. 2021;11(1):11022. DOI:10.1038/s41598-021-90551-6
- Özlüşen B, Kozan Ş, Akcan RE, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(12):2575-83. DOI:10.1007/s10096-021-04307-1
- 9. Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., и др. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):160-4 [Lioznov DA, Tokin II, Zubkova TG, et al. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(12):160-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200427
- Wu X, Yu K, Wang Y. Efficacy and Safety of Triazavirin Therapy for Coronavirus Disease 2019: A Pilot Randomized Controlled Trial. Engineering (Beijing). 2020;6(10):1185-91. DOI:10.1016/j.eng.2020.08.011

- 11. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., и др. Практический опыт применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Антибиотики и химиотерапия. 2020;65(7-8):27-30 [Sabitov AU, Belousov VV, Edin AS, et al. Practical Experience of Using Riamilovir in Treatment of Patients with Moderate COVID-19. Antibiotics and Chemotherapy. 2020;65(7-8):27-30 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30
- 12. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., и др. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. Терапевтический архив. 2021;93(3):290-4 [Kasyanenko KV, Kozlov KV, Maltsev OV, et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(3):290-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200719
- 13. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Временные методические рекомендации. 2022;15. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf. Ссылка активна на 05.09.2022 [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Profilaktika, diagnostika lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (Covid-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. 2022;15. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf. Accessed: 05.09.2022 (in Russian)].
- 14. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2021;9(1107). DOI:10.12688/f1000research.26186.2
- 15. Силкина У.И., Баландин В.А. Дискриминантный анализ параметров вариационной пульсометрии. *Российский технологический журнал.* 2020;8(3):81-91 [Silkina UI, Balandin VA. Discriminant analysis of variational pulsometry parameters. *Russian Technological Journal.* 2020;8(3):81-91 (in Russian)]. DOI:10.32362/2500-316X-2020-8-3-81-91
- Sirohiya P, Vig S, Pandey K, et al. A Correlation Analysis of Peripheral Oxygen Saturation and Arterial Oxygen Saturation Among COVID-19 Patients. Cureus. 2022;14(4):e24005. DOI:10.7759/cureus.24005

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

BY-NC-SA 4.0

Ведение пациента с сахарным диабетом в исходе тотальной панкреатэктомии. Клиническое наблюдение

А.С. Аметов 1 , А.В. Шабунин 1,2 , Е.Ю. Пашкова 1,2 , К.А. Амикишиева $^{\boxtimes 1}$, И.И. Голодников 1 , М.М. Тавобилов 1,2 , А.В. Власенко^{1,2}, А.Ю. Лукин^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

В современной диабетологии важнейшим условием персонифицированного подхода к тактике ведения пациента является определение типа сахарного диабета. Особое внимание привлекает обширная, но в то же время недостаточно изученная группа пациентов, имеющих сахарный диабет вследствие заболеваний поджелудочной железы или в исходе оперативных вмешательств на поджелудочной железе, в частности пациенты, которым по ряду жизненных показаний выполняется тотальная панкреатэктомия, и механизм развития нарушения гомеостаза глюкозы у данных больных абсолютно не изучен. На сегодняшний день нет конкретных алгоритмов ведения этой категории пациентов. На данном клиническом примере подчеркивается, что управление гликемией у пациентов с сахарным диабетом в исходе тотальной панкреатэктомии является крайне сложной задачей, требующей мультидисциплинарного подхода в лечении данной категории больных, участия эндокринолога на всех этапах лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, поджелудочная железа, панкреатэктомия

Аля шитирования: Аметов А.С., Шабунин А.В., Пашкова Е.Ю., Амикишиева К.А., Голодников И.И., Тавобилов М.М., Власенко А.В., Лукин А.Ю. Ведение пациента с сахарным диабетом в исходе тотальной панкреатэктомии. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(10):1177-1181. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201882 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Management of a patient with diabetes mellitus after total pancreatectomy. Case report

Alexandr S. Ametov¹, Alexey V. Shabunin¹,², Evgeniya Yu. Pashkova¹,², Ksenya A. Amikishieva™1, Ivan I. Golodnikov¹, Mikhail M. Tavobilov^{1,2}, Aleksey V. Vlasenko^{1,2}, Andrey Yu. Lukin^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

In modern diabetology, the most important condition for a personalized approach to patient management is to determine the type of diabetes mellitus. Particular attention is drawn to a large, but at the same time insufficiently studied group of patients with diabetes mellitus due to diseases of the pancreas or as a result of surgical interventions on the pancreas, in particular, patients who, for a number of vital indications, undergo total pancreatectomy and the mechanism of development of impaired glucose homeostasis have not been studied in these patients. To date, there are no specific algorithms for managing this category of patients. This clinical example emphasizes that the management of glycemia in patients with diabetes mellitus as a result of total pancreatectomy is an extremely difficult task that requires a multidisciplinary approach in the treatment of this category of patients, the participation of an endocrinologist at all stages of patient treatment.

Keywords: diabetes mellitus, pancreas, pancreatectomy

For citation: Ametov AS, Shabunin AV, Pashkova EYu, Amikishieva KA, Golodnikov II, Tavobilov MM, Vlasenko AV, Lukin AYu. Management of a patient with diabetes mellitus after total pancreatectomy. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1177-1181. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201882

Информация об авторах / Information about the authors

[™]**Амикишиева Ксения Андреевна** – аспирант каф. эндокринологии ΦΓБΟΥ ΔΠΟ ΡΜΑΗΠΟ. Τέλ: +7(910)598-27-40; e-mail: isheryakova080795@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0879-5333

Аметов Алексанар Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии, зав. сетевой каф. ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Шабунин Алексей Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО, глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», гл. хирург Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0002-4230-8033

Пашкова Евгения Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0003-1949-914X

Голодников Иван Иванович – врач-ординатор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-0935-9004

Тавобилов Михаил Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0003-0335-1204

Ksenya A. Amikishieva. E-mail: isheryakova080795@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0879-5333

Alexandr S. Ametov. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Alexey V. Shabunin. ORCID: 0000-0002-4230-8033

Evgeniya Yu. Pashkova. ORCID: 0000-0003-1949-914X

Ivan I. Golodnikov. ORCID: 0000-0003-0935-9004

Mikhail M. Tavobilov, ORCID: 0000-0003-0335-1204

²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Введение

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [1].

Большинство случаев СД составляют пациенты с СД 2-го типа (СД 2), в основе которого лежат инсулинорезистентность и дефект секреции инсулина. Так, 5-10% составляют пациенты с СД 1-го типа (СД 1), который обусловлен развитием абсолютного дефицита эндогенного инсулина вследствие аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы (ПЖ) [2]. Однако существуют специфические типы СД, которые вызывают наибольшие трудности как в диагностике, так и в выборе тактики лечения. Особую группу составляют больные, у которых СД развился вследствие заболеваний или повреждений ПЖ. Данный тип классифицируют как СД типа 3с. В 2014 г. СД типа 3с впервые упомянут в классификации Американской диабетологической ассоциации [3]. По данным ряда авторов, данная группа составляет 5-10% от всего пула пациентов с СД, однако отсутствие четких критериев диагностики этого особого типа диабета приводит к тому, что пациентам ошибочно выставляется диагноз СД 1 или СД 2 и назначаемое лечение не всегда адекватно и безопасно, особенно при подборе неинсулиновых препаратов.

К наиболее частым причинам развития СД типа 3с относят: хронический панкреатит (76-79%), опухоли ПЖ (8-9%), наследственный гемохроматоз (7-8%) и кистозный фиброз (муковисцидоз; 4%) [4]. Однако существует ряд заболеваний, таких как протоковая аденокарцинома ПЖ, первичные (в том числе доброкачественные) и метастатические опухоли с тотальным поражением ПЖ, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, нейроэндокринные неоплазии ПЖ, когда пациентам необходимо проведение именно тотальной панкреатэктомии - ТПЭ

Первая успешная ТПЭ выполнена J. Priestley в 1944 г., который прооперировал пациента с островковоклеточной опухолью ПЖ и органическим гиперинсулинемизмом [5]. Ранее СД в исходе ТПЭ относили к сложнокурабельным заболеваниям [6-9]. Мнение о том, что ТПЭ может приводить к развитию лабильного СД у 25% пациентов, неблагоприятно влияло на решение о проведении операции. Кроме того, такое радикальное оперативное вмешательство оказывает абсолютно негативное влияние на качество жизни пациентов [10]. Необходимо отметить, что при проведении ТПЭ наряду с абсолютной эндокринной недостаточностью, сопровождающейся потерей всех пяти (!) видов клеток панкреатических островков одномоментно, у данной категории больных развивается и экзокринная недостаточность ПЖ, которая в свою очередь затрудняет достижение оптимального уровня гликемии и подбор инсулинотерапии. Но последние данные свидетельствуют о том, что гликемический контроль после проведенной ТПЭ может быть вполне управляемым [3, 11].

Власенко Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд. хирургической реанимации ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0003-4535-2563

Лукин Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-3199-5253

Таблица 1. Типы островковых клеток

Table 1. Islet cell types

Тип клеток	% от общего числа	Гормон
Альфа (α)	15	Глюкагон
Бета (β)	60	Инсулин, амилин
Дельта (δ)	5	Соматостатин
PP	10	Панкреатический полипептид
ε	5	Грелин

Особенности углеводного обмена после ТПЭ

Островок - самостоятельный мини-орган, созданный или предназначенный для производства и секреции ряда гормонов в необходимых количествах и в необходимое время, участвующих в регулировании гомеостаза глюкозы. Островок содержит 5 типов эндокринных клеток, отвечающих за секрецию различных гормонов. Среди них выделяют β-клетки, продуцирующие инсулин и амилин, α-клетки, продуцирующие глюкагон, б-клетки, продуцирующие соматостатин, ε-клетки – грелин и РР-клетки, продуцирующие панкреатический полипептид (табл. 1) [12].

В отличие от СД 1, где основная роль принадлежит развитию абсолютной недостаточности лишь одного гормона, вырабатываемого β-клетками ПЖ, - инсулина, при развитии СД после проведенной ТПЭ происходит резкая потеря всех пяти видов эндокринных клеток островкового аппарата ПЖ! Как всем этим управлять?

Нестабильный уровень гликемии после проведенной ТПЭ отмечен как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. СД, развившийся после ТПЭ, многие авторы называют brittle - лабильный, сложно контролируемый. СД в исходе ТПЭ имеет крайне лабильное течение со значительными колебаниями глюкозы крови от гипо- до гипергликемии с развитием глюкозотоксичности, которые тяжело контролировать ввиду полного отсутствия как β-клеток, так и α-клеток. Глюкозостимулированная (болюсная) секреция инсулина носит двухфазный характер, и, когда речь идет об полном отсутствии β-клеток ПЖ, то имеется в виду выпадение как I, так и II фаз в секреции инсулина (табл. 2) [12].

По данным зарубежной литературы, базальные уровни соматостатина в плазме находятся в пределах нормы или слегка повышены после проведения ТПЭ, реакция на смешанный прием пищи нормальная. Среди других желудочно-кишечных гормонов повышен уровень гастрина, в то время как уровень нейротензина и мотилина в плазме находится в пределах нормы [13].

Абсолютная недостаточность инсулина вследствие утраты паренхимы ПЖ закономерно сопровождается развитием мальдигестии. Нарушение процессов переваривания в проксимальных отделах тонкой кишки способно привести к снижению секреции инкретинов.

Aleksey V. Vlasenko. ORCID: 0000-0003-4535-2563

Andrey Yu. Lukin. ORCID: 0000-0002-3199-5253

Таблица 2. Двухфазная глюкозостимулированная секреция инсулина

Table 2. Biphasic glucose-stimulated insulin secretion

І фаза – пул немедленного реагирования

Появляется в портальной вене уже через 60-120 с (!), а в периферическом кровотоке - через 3-4 мин. Этот ответ продолжается в течение 10 мин и отражает немедленную секрецию инсулина, который уже синтезирован и находился в секреторных гранулах в непосредственной близости к мембране β-клетки

Обеспечивает подавление секреции α-клетками глюкагона и продукции глюкозы печенью непосредственно после приема пищи, что препятствует чрезмерному повышению постпрандиальной гликемии (через 2 ч после приема пищи)

II фаза - пул инсулина, готовый к употреблению

Длится 25-30 мин, также начинается немедленно после болюса глюкозы, но она замаскирована І фазой в течение первых 10 мин. Начиная с этого времени ІІ фаза начинает проявляться и продолжается в течение всего периода гипергликемии. Обеспечивается и первично синтезированным инсулином, и инсулином, который синтезируется вновь

II фаза в секреции инсулина повышается линейно, начиная от уровня глюкозы 13,9 ммоль/л, и достигает своего максимума при концентрации глюкозы выше чем 25 ммоль/л

Основными инкретиновыми гормонами являются глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (GIP), секретируемый К-клетками в тонкой кишке, и глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), продуцируемый в основном L-клетками в подвздошной и толстой кишке. Учитывая сложные эффекты инкретинов, их роль в патогенезе, а также выбор терапии на основе инкретинов, данные пациенты нуждаются в более тщательном изучении [3].

Для эффективного управления развившимся нарушением углеводного обмена после проведенной ТПЭ крайне важно учитывать наличие парадоксальной комбинации: повышенную чувствительность периферических клеток к инсулину в сочетании с одновременным развитием резистентности гепатоцитов к действию инсулина. Есть данные, что главная роль в патогенезе стойкой гиперпродукции глюкозы печенью и развитии печеночной резистентности принадлежит отсутствию РР-полипептида [14].

Также у пациентов после проведенной ТПЭ отмечается крайне высокий риск развития гипогликемии при проведении инсулинотерапии вследствие тотального отсутствия одного из ключевых контринсулярных гормонов - глюкагона, а также сниженной реакции катехоламинов, в связи с чем данная группа больных требует особого контроля и внимания со стороны как эндокринологов, так и реаниматологов. Однако в настоящее время не существует единого лечебно-диагностического алгоритма для данной категории больных.

Сказанное подтверждается представленным ниже клиническим наблюдением течения СД в исходе ТПЭ.

Клиническое наблюдение

Пациент В., 54 года, в плановом порядке госпитализирован в хирургический стационар с жалобами на выраженную общую слабость, боли в эпигастральной области, задержку стула, снижение массы тела на 10 кг за последние 5 мес.

Данные анамнеза: считает себя больным в течение 6 мес, когда впервые возникли боли в эпигастральной области. Выявлено новообразование ПЖ (внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль), гликемия на момент обращения составила 9 ммоль/л. Поставлен диагноз СД 2 и инициирована пероральная сахароснижающая терапия препаратом вилдаглиптин (Галвус) 50 мг утром и вечером. Через месяц пациент снова обратился в поликлинику в связи с плохим самочувствием, которое связывал с гипогликемией и купировал приемом сахара. Эндокринологом назначена следующая схема лечения: при гликемии натощак более 7 ммоль/л – прием вилдаглиптина 50 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, при гликемии натощак менее 7 ммоль/л – без терапии.

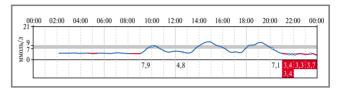


Рис. 1. Результат НМГ у пациента до проведения оперативного вмешательства.

Fig. 1. The result of continuous glucose monitoring (CGM) in a patient before surgery.

Через 3 мес с явлениями дуоденальной непроходимости пациент в экстренном порядке госпитализирован в стационар, где выполнены лапаротомия, формирование впередиободочного гастроэнтероанастомоза с брауновским соустьем. Со слов пациента, в этот период гликемия - от 5,2 до 7,8 ммоль/л. За месяц до настоящей госпитализации возник рецидив болей в эпигастральной области, пациент госпитализирован в онкохирургическое отделение. В рамках данной госпитализации определен уровень С-пептида, который составил 6,23 нг/мл (0-6).

После обследования выполнена тотальная дуоденопанкреатэктомия со спленэктомией (в связи с наличием очагового поражения селезенки). До госпитализации самоконтроль гликемии пациент проводил 2-3 раза в день, средняя гликемия -6-7,5 ммоль/л, диетические рекомендации соблюдал не в полной мере. Гипогликемических состояний не отмечено.

В раннем послеоперационном периоде в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии пациенту инициирована непрерывная инфузия инсулина через инфузомат согласно персонализированному протоколу ведения пациента. К концу первых суток послеоперационного периода уровень гликемии составлял 9,4 ммоль/л. В условиях отделения интенсивной терапии пациент получал энтеральное питание смесью Дибен. Суммарно нутритивная поддержка составила 2000 ккал/сут.

Для оценки гликемического контроля пациенту в ранний послеоперационный период проведен непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) при помощи прибора FreeStyle Libre.

В раннем послеоперационном периоде отмечено развитие гипергликемии в сравнении с данными графиков до проведенного оперативного вмешательства (рис. 1-3). Интересно, что развитие гипергликемии отмечено не сразу после ТПЭ, а через 4 ч.

На 4-е сутки после оперативного вмешательства пациент переведен в профильное хирургическое отделение. В условиях отделения инициирована инсулинотерапия

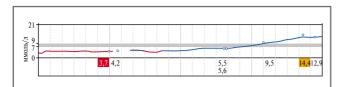


Рис. 2. Результат НМГ у пациента в день проведения ТПЭ.

Fig. 2. The result of CGM in a patient on the day of total pancreatectomy.

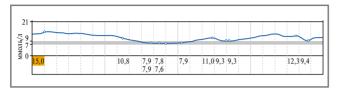


Рис. 3. Результат НМГ у пациента на 1-е сутки после проведенной ТПЭ.

Fig. 3. The result of CGM in a patient on the 1st day after the total pancreatectomy.

аналогами инсулинов человека ультракороткого и пролонгированного действия в интенсифицированном режиме: детемир в начальной дозе 2 ЕД подкожно утром и на ночь с последующей титрацией дозы до 7 ЕД утром и 4 ЕД на ночь в сочетании с инсулином ультракороткого действия аспарт по 2-6 ЕД (средняя суточная доза 18-25 ЕД) с учетом индивидуальных углеводных коэффициентов.

Пациент с первых дней перевода в отделение в индивидуальном порядке обучен основным аспектам диетотерапии с подсчетом углеводов по системе ХЕ, основам самоконтроля гликемии, основным правилам коррекции доз инсулина с учетом гликемии, количества съеденных ХЕ и планируемой физической нагрузки, способам адекватного купирования гипогликемий, технике инъекций инсулина.

Кроме того, пациенту назначена заместительная терапия полиферментными препаратами по 80 000-120 000 ЕД с каждым приемом пищи и по 25 000 ЕД с перекусами.

По мере расширения пищевого рациона, а также на фоне инициированной базис-болюсной инсулинотерапии отмечено увеличение эпизодов гипогликемии (рис. 4).

За время госпитализации удалось достичь целевых показателей гликемии натощак и перед основными приемами пищи – 8-11 ммоль/л, а главное – ликвидировать гипогликемии.

Заключение

Управление гликемией у пациентов с СД в исходе ТПЭ является сложной задачей, требующей командной работы хирурга, реаниматолога, эндокринолога и гастроэнтеролога. На сегодняшний день не существует четко разработанного алгоритма ведения данной категории больных.

СД в исходе ТПЭ существенно отличается по течению от классического СД 1. Потребность в экзогенном инсулине после ТПЭ значительно ниже даже при адекватной ферментной поддержке, а гипогликемии возникают быстро и протекают тяжело. Вероятно, это обусловлено тотальным отсутствием глюкагона у таких пациентов. Именно поэтому необходимо обучение не только пациентов, но и близких родственников, желательно уже на этапе подготовки к ТПЭ, поскольку послеоперационный период зачастую протекает тяжело и пациентам сложно в этот период осваивать навыки инсулинотерапии. Основной акцент обучения делается на профилактике и своевременном купировании гипогли-

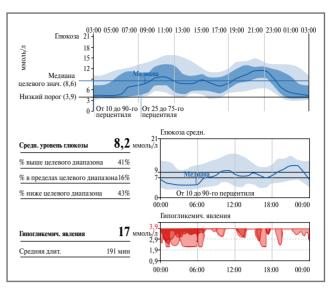


Рис. 4. Результат НМГ у пациента на фоне расширения пищевого рациона и базис-болюсной инсулинотерапии.

Fig. 4. The result of CGM in a patient against the background of the expansion of the diet and basal-bolus insulin therapy.

кемии. Рекомендовано поддержание более высоких целевых показателей. В будущем данная проблема может решаться использованием у мотивированных пациентов бигормональной (инсулин + глюкагон) помпы. Кроме того, интересно в перспективе применение у таких больных препаратов группы ингибиторов SGLT-2. Ингибиторы SGLT-2 обладают инсулиннезависимым механизмом действия, и поэтому их сахароснижающий эффект может быть использован в комбинированной терапии у данной категории пациентов. У пациентов после проведенной ТПЭ отмечается крайне лабильное течение СД, и использование препаратов группы ингибиторов SGLT-2 способно снижать вариабельность гликемии, что способствует улучшению гликемического контроля. Помимо прочего, для компенсации недостаточности экзокринной функции ПЖ данной категории больных назначают ферментные препараты в высоких дозах, это лечение также является пожизненным и требует контроля гастроэнтеролога. Снижение дозы полиферментных препаратов, как правило, сопровождается снижением потребности в инсулине, повышение приводит к обязательному увеличению потребности в нем. Именно поэтому стоит еще раз подчеркнуть необходимость мультидисциплинарного командного подхода к терапии таких пациентов.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации 21.04.2022.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript, 04.21.2022.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол №15 от 20.10.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous

Professional Education, No. 15 from 20.10.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Статья опубликована при поддержке некоммерческого партнерства «Центр развития партнерства в здравоохранении "Сахарный диабет и ожирение"». Исследование выполнено в рамках государственного задания ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» на 2021–2022 гг., за счет средств бюджета г. Москвы.

Funding source. The article was published with the support of the non-profit partnership "Center for the Development of Partnerships in Health Care "Diabetes and Obesity". The study was carried out within the framework of the state task of the Botkin City Clinical Hospital for 2021-2022, at the expense of the budget of the city of Moscow.

Список сокращений

НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы

ПЖ – поджелудочная железа

СД - сахарный диабет

СД 1 - сахарный диабет 1-го типа

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

ТПЭ - тотальная панкреатэктомия

ХЕ - хлебные единицы

AUTEPATYPA/REFERENCES

- 1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. М., 2021 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, A.Iu. Maiorova. 10-i vyp. Moscow, 2021 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
- 2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003;26 Suppl. 1:S5-20. DOI:10.2337/diacare.26.2007.s5
- 3. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis pancreatic cancer. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(3):226-37. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30106-6
- 4. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(4):338-42. DOI:10.1002/dmrr.2260
- 5. Priestley JT, Comfort MW, Radcliffe J. Total Pancreatectomy for Hyperinsulinism Due to an Islet-Cell Adenoma: Survival and Cure at Sixteen MOnths after Operation Presentation of Metabolic Studies. Ann Surg. 1944;119(2):211-21. DOI:10.1097/00000658-194402000-00004
- 6. Jamil LH, Chindris AM, Gill KR, et al. Glycemic control after total pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm: an exploratory study. HPB Surg. 2012;2012:381328. DOI:10.1155/2012/381328
- 7. Del Chiaro M, Rangelova E, Segersvärd R, Arnelo U. Are there still indications for total pancreatectomy? Updates Surg. 2016;68(3):257-63. DOI:10.1007/s13304-016-0388-6

- 8. Duron F, Duron JJ. Pancréatectomie et diabète. Ann Chir. 1999;53(5):406-11 [Duron F, Duron JJ. Pancreatectomy and diabetes. Ann Chir. 1999;53(5):406-11 (in French)]. PMID: 10389330
- Sauvanet A. Conséquences fonctionnelles de la chirurgie pancréatique. Rev Prat. 2002;52(14):1572-5 [Sauvanet A. Functional results of pancreatic surgery. Rev Prat. 2002;52(14):1572-5 (in French)]. PMID: 12412306
- 10. Billings BJ, Christein JD, Harmsen WS, et al. Quality-oflife after total pancreatectomy: is it really that bad on longterm follow-up? J Gastrointest Surg. 2005;9(8):1059-66. DOI:10.1016/j.gassur.2005.05.014
- 11. Pezzilli R. Diabetic control after total pancreatectomy. Dig Liver Dis. 2006;38(6):420-2. DOI:10.1016/j.dld.2006.02.007
- 12. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. 3-е изд., перераб. и доп. Проблемы и решения: учебное пос. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; c. 32-9 [Ametov AS. Saharnyi diabet 2 tipa. 3-e izd., pererab. i dop. Problemy i resheniia: uchebnoe pos. T. 1. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; p. 32-9 (in Russian)].
- 13. Suzuki S, Kajiama H, Takemura A, et al. The clinical outcomes after total pancreatectomy. Dig Surg. 2017;34(2):142-50. DOI:10.1159/000449234
- 14. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. World J Gastroenterol. 2013;19(42):7276-81. DOI:10.3748/wjg.v19.i42.7276

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.06.2022



BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Интервальное голодание: эндокринные аспекты

М.В. Алташина¹, Е.В. Иванникова $^{\boxtimes 2}$, Е.А. Трошина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ежегодно увеличивающееся число лиц с избыточной массой тела и ожирением делает поиск новых эффективных способов снижения массы тела крайне актуальным. В последнее время большое внимание привлекает интервальное голодание в качестве диетического протокола, предположительно эффективного при снижении массы тела. Несмотря на большое число работ, последствия применения интервального голодания на организм человека спорны, поскольку исследования отличаются между собой вариантами рациона, дизайном и часто имеют небольшой размер выборки. В данном обзоре литературы авторы приводят результаты исследований эффективности интервального голодания у пациентов с ожирением, сахарным диабетом, высокими рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: интервальное голодание, ожирение, жировая ткань, дислипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, сердечнососудистые заболевания

Аля цитирования: Алташина М.В., Иванникова Е.В., Трошина Е.А. Интервальное голодание: эндокринные аспекты. Терапевтический архив. 2022;94(10):1182-1187. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201906 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Intermittent fasting: endocrine aspects: A review

Marina V. Altashina¹, Ekaterina V. Ivannikova^{™2}, Ekaterina A. Troshina¹

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia;

Abstract

The increasing number of overweight and obese people makes the search for new effective ways to reduce body weight extremely urgent. Recently, intermittent fasting has received a lot of attention, as a dietary protocol, presumably effective in reducing body weight. Despite the large number of studies, the effects of intermittent fasting on the human body are controversial, since studies differ in dietary options, design, and often have a small sample size. In this review of the literature, the authors cite the results of studies of the effectiveness of intermittent fasting in patients with obesity, diabetes mellitus, and high risks of developing cardiovascular diseases.

Keywords: intermittent fasting, obesity, adipose tissue, dyslipidemia, insulin resistance, diabetes mellitus, cardiovascular disease For citation: Altashina MV, Ivannikova EV, Troshina EA. Intermittent fasting: endocrine aspects: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1182-1187. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201906

Поиск первоисточников

Для основного поиска источников использовали интернет-ресурс PubMed, также базу данных ELIBRARY за последние 10 лет. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту статей. В обзор включали источники информации, в которых освещались вопросы выбора рациона питания у различных групп пациентов. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: intermittent fasting, diabetes, dyslipidemia, hypertension, time-restricted feeding, periodic fasting, ketone bodies, obesity.

Ввеление

Число лиц с избыточной массой тела (ИзбМТ) и ожирением ежегодно увеличивается, что делает поиск новых эффективных способов снижения массы тела крайне актуальным [1]. Хорошо известно, что потеря массы тела достоверно снижает риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [2], сердечно-сосудистых и некоторых онкологических заболеваний, общую смертность [3], улучшает физические и когнитивные показатели, а также увеличивает продолжительность жизни [4, 5]. В большинстве исследований, как с участием людей, так и на животных, в качестве модели питания при ИзбМТ и ожирении, как правило, используется постоянное ограничение калорийности. Однако подобный рацион удобен не для всех пациентов. В последнее время большое внимание врачей привлекает интервальное голодание (ИГ) в качестве диетического протокола, предположительно эффективного при снижении массы тела [6, 7].

Информация об авторах / Information about the authors

 oxtimes **Иванникова Екатерина Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. возрастных метаболических и эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(926)262-12-37; e-mail: doc.ivannikova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2764-1049

Алташина Марина Викторовна - канд. мед. наук, науч. сотр. отдния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-5557-6742

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. – дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8520-8702

Ekaterina V. Ivannikova. E-mail: doc.ivannikova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2764-1049

Marina V. Altashina. ORCID: 0000-0001-5557-6742

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Таблица 1. Варианты ИГ

Table 1. Interval fasting options

№ п/п	Вариант ИГ	Описание
1 ГЧД		1. Классический протокол – чередование «голодных» дней с потреблением около 25% суточной калорийности (обычно в обеденное время) и дней с потреблением пищи по требованию (ad libitum). 2. Модифицированное голодание – продолжительность голодного промежутка варьирует в зависимости от расписания человека и может составлять от 30 до 40 ч 3. ГЧД с полным отказом от пищи в «голодные» дни [12]
2	ПОК	Голодание продолжительностью 24 ч (возможно дольше) один или несколько раз в неделю с питанием <i>ad libitum</i> в оставшиеся дни. Некоторые протоколы разрешают потребление пищи в размере до 25% от суточной калорийности в дни голодания [12]
3	ОВПП	Одинаковый режим питания ежедневно: чередование «окна приема пищи» и «окна голодания», длительность которых варьирует. Один из популярных протоколов ОВПП – 20/4 – 20-часовый период голодания, за которым следуют 4 ч, в течение которых прием пищи разрешен [13, 14]. Не менее популярный протокол – 16/8, по сути это пропуск завтрака и отказ от еды после ужина

Существует несколько вариантов ИГ, общая черта которых - периодические временные перерывы в приеме пищи. Наиболее популярными формами ИГ являются:

- голодание через день (ГЧД);
- периодическое ограничение калорийности (ПОК);
- ограниченный по времени прием пищи (ОВПП).

ИГ представляет интерес не только как возможный способ лечения ожирения и его метаболических последствий, но также как модель питания для субъектов с нормальным индексом массы тела (ИМТ), желающих улучшить свои физические показатели независимо от потери массы тела. Преимуществом ИГ является соблюдение гипокалорийного рациона только в определенные дни недели, что в некоторых случаях более предпочтительно с точки зрения комплаентности в отличие от постоянного ограничения калорийности, часто плохо соблюдаемого пациентами [8].

Несмотря на большое число работ, эффекты применения ИГ на организм человека спорны. Существует несколько вопросов, требующих более детального анализа, поскольку исследования отличаются между собой вариантами ИГ, дизайном и часто имеют небольшой размер выборки. Кроме того, многие данные получены в результате экспериментов на животных моделях, что затрудняет их применимость к людям.

Не менее дискутабельно сопоставление эффектов краткосрочного голодания (КГ) и ИГ. Влияние КГ на организм человека изучается уже более 100 лет, однако эта модель питания имеет ряд значимых отличий от ИГ. Длительность КГ, как правило, составляет от 2 до 4 дней, в то время как при ИГ периоды без еды в основном не превышают 24 ч с максимальной продолжительностью до 1,5 дня [9]. Кроме того, большинство эффектов КГ на организм описано именно в период голодания и часто не отражает динамику маркеров метаболических процессов после возобновления приема пищи [10, 11]. Дополнительная сложность оценки данных заключается в том, что результаты однократного КГ потенциально другие по сравнению с регулярным ИГ. Вместе эти факторы делают сомнительной применимость большей части результатов работ по изучению КГ в отношении ИГ.

Подробнее о различных протоколах ИГ – в табл. 1.

Влияние ИГ на массу тела Голодание через день

Применение ИГ предположительно эффективно в качестве модели питания при лечении ожирения. В нескольких исследованиях продемонстрировано снижение массы тела на фоне ГЧД [15-19]. Следует отметить, что дизайн, диетические протоколы и продолжительность эксперимента в указанных работах значимо отличались друг от друга, как и характеристики участников, включая показатели ИМТ – нормальный (ИМТ 18-24,9 кг/м²), ИзбМТ (ИМТ 25-29,9 кг/м²), ожирение (ИМТ≥30 кг/м²), - возраст и пол. В некоторых исследованиях прием пищи в дни голодания запрещен, в то время как другие допускали потребление до 25-30% от суточной калорийности [16-21]. Качественный и количественный состав рациона в большинстве случаев не контролировался, а точность соблюдения диетического протокола варьировала: учет съедаемого или не проводился вовсе, или участники самостоятельно фиксировали свой рацион в виде дневника. Все эти наблюдения, а также небольшое число участников в указанных работах затрудняют сравнение результатов и не позволяют достоверно говорить о том, какой именно вариант ГЧД предпочтителен при снижении массы тела. Кроме того, процент выбывания участников из исследования в некоторых случаях достигал 40% в связи со сложностью соблюдения режима питания и постоянным ощущением голода. Исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что не только клиническая значимость, но и практическое применение ГЧД являются сомнительными.

М. Stockman и соавт. оценили эффекты ГЧД (0% калорий в «голодные» дни, в остальное время прием пищи *ad libitum*) в течение 22 дней у 16 здоровых участников с нормальным ИМТ. ГЧД привело к незначительной потере как общей массы тела (2,5%), так и объема жировой ткани (4%) [22]. В другом исследовании оценивались результаты ГЧД у женщин с ИзбМТ или ожирением, которые на протяжении 6 нед чередовали дни с очень низкокалорийным рационом и потреблением пищи ad libitum [19]. ГЧД привело к потере в среднем 7,1% общей массы тела и 5,7% массы висцерального жира. М. Klempel и соавт. оценивали влияние 8-недельного курса ГЧД у 32 женщин с ожирением [17]. Общая масса тела, жировая масса и окружность талии уменьшились в обеих группах примерно в схожих объемах. K. Varady и соавт. сравнили эффективность ГЧД и обычного рациона у 12 женщин и 4 мужчин с ожирением: ГЧД привело к потере 6,5% массы тела в отличие от контрольной группы, в которой ИМТ участников оставался стабильным [13].

Неизвестно, приводит ли ГЧД к снижению только жировой массы тела или же и тощей тоже, поскольку исследование состава тела проводилось среди небольшого числа работ. По результатам 3 исследований изменений в весе тощей массы, оцениваемых методами биоимпедансометрии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) в режиме Total Body, на фоне ГЧД не выявлено [11]. В некоторых работах, напротив, отмечено ее снижение (измерение проводилось DXA в режиме Total Body или с помощью биоимпедансометра). Среди возможных причин - использование протоколов, согласно которым в дни голодания полностью запрещено потребление каких-либо калорий [11, 18]. В других исследованиях в «голодные» дни допускался 1 прием пищи, содержащий примерно 25% суточной калорийности, что, вероятно, способствовало сохранению мышечной массы [16, 17].

Периодическое ограничение калорийности

Эффективность ПОК в качестве диетического протокола при снижении массы тела требует дальнейшего изучения [23-25]. В эксперименте у лиц, соблюдавших ПОК, отмечалось снижение как общей, так и жировой массы тела в отличие от контрольных групп, рацион которых оставался обычным. Участниками исследований оказались в основном люди среднего и старшего возраста. Однако их половая принадлежность, весовая категория и варианты ПОК – полный отказ от приема пищи в «голодные» дни или потребление до 25% суточной калорийности, так же как и число «голодных» дней в неделю, различались.

В исследовании, сравнивающем ПОК (2 дня в неделю) и ежедневное ограничение калорийности у мужчин с ожирением, большая потеря массы тела наблюдалась в группе ПОК (12,6% против 7,2%). Потеря жировой массы также выше в группе ПОК (12,3 кг против 6,6 кг), но изменения в весе тощей массы тела оказались аналогичными [26]. V. Catenacci и соавт. наблюдали снижение массы тела на 8,8% в группе ПОК и на 6,2% в группе, придерживавшейся постоянного гипокалорийного рациона, через 8 нед, хотя разница между группами являлась незначимой [27]. N. Teng и соавт. оценивали эффективность ПОК по сравнению с обычным рационом у мужчин с ИМТ 18,5-29,9 кг/м2. Участники, придерживавшиеся ПОК, снизили общую и жировую массу тела в отличие от контрольной группы [23]. S. Bhutani и соавт. обнаружили, что лишь в группе, сочетающей ПОК с физическими упражнениями, отмечалось снижение жировой массы, в то время как только ПОК или расширение активности оказались неэффективны [18].

Ограниченный по времени прием пищи

G. Tinsley и соавт. изучали влияние ОВПП у мужчин с нормальным ИМТ на их массу тела. Исследование являлось перекрестным рандомизированным с двумя 8-недельными периодами приема пищи 1 или 3 раза в день, разделенными 11 нед обычного рациона. В течение фазы эксперимента участники могли употреблять любые продукты лишь в течение 4 ч вечером, в оставшиеся 20 ч прием пищи запрещен. Дизайн исследования не предусматривал ограничения калорийности, но лица, питавшиеся 1 раз в день, потребляли примерно на 65 ккал меньше из-за сильного чувства насыщения после еды. Частота исключения из исследования составила 28,6% (при стандартных показателях ≈4–7%), что говорит о том, что для некоторых придерживаться подобного режима питания слишком сложно.

У лиц, питавшихся 1 раз в день, наблюдалось большее снижение как общей (65,9±3,2 кг против 67,3±3,2 кг после 3 приемов пищи в день), так и жировой массы тела (14,2±1,0 кг против 16,3±1,0 кг после 3 приемов пищи). Тощая масса выше у тех, кто ел 1 раз в день (50,9±0,4 кг против 49,4±0,4 кг после трехразового питания), но разница статистически не значимая [11].

В двух исследованиях, в которых участники придерживались ПОК, изучалось наличие компенсаторного переедания в дни без ограничений. В первой работе длительностью 6 мес использовался вариант ПОК с двумя последовательными днями ограничения суточной калорийности на 75% (разрешалось употреблять молоко, фрукты и овощи). В среднем 66% дней ПОК завершено. Вариант ИГ, протестированный во втором исследовании, предусматривал более широкий выбор продуктов, чем режим номер 1, и, по-видимому, имел большую приверженность; в среднем 76% ограничительных дней на протяжении 3 мес завершено.

Ни один из тестируемых режимов ИГ не связан с компенсаторной гиперфагией в дни с привычным рационом. Вместо этого отмечался «переходящий» эффект снижения потребления энергии на ~20% в дни без ограничений, что аналогично запланированному 25% уменьшению при постоянном ограничении калорийности [28, 29].

Влияние ИГ на объем жировой ткани

Уменьшение жирового депо является терапевтической целью при снижении массы тела. Висцеральный жир, вероятно, более чувствителен к липолитическим эффектам катехоламинов, чем подкожная жировая клетчатка, и быстрее мобилизуется во время отрицательного энергетического баланса при ограничении калорийности [30]. Однозначного мнения о том, какой вариант ИГ наиболее эффективно снижает объем жировой ткани, в настоящее время нет.

Есть данные о снижении объема жировых отложений в печени у пациентов с СД 2 (на 30% после 7 дней рациона с 60-70% ограничения калорийности) [31]. Однако, несмотря на положительный результат, из-за очень небольшого числа участников - 9 мужчин и 2 женщины - экстраполировать полученные данные на всю популяцию не представляется возможным.

Среди лиц с нормальным ИМТ ПОК, согласно имеющимся данным, наоборот, может оказывать негативные эффекты. Известно, что ПОК или ГЧД 1-2 дня в неделю вызывают липолиз и повышение концентрации свободных жирных кислот, в 3 раза превышающее наблюдаемые значения после обычного ночного голодания или на фоне постоянного ограничения калорийности [31, 32]. Это может привести к развитию инсулинорезистентности (ИР) скелетных мышц. В исследовании J. Browning и соавт. с участием 18 здоровых пациентов зарегистрированы интересные наблюдения: единичные эпизоды КГ (24-48 ч) сопровождались умеренным повышением уровня триглицеридов (ТГ) в печени и внутри миоцитов (измерение проводилось с помощью магнитно-резонансной спектроскопии), чего не отмечалось после 12-часового ночного голодания. Однократное голодание в течение 24-48 ч приводит к умеренному увеличению депо ТГ в мышцах (2,4-3,6%), но не жировых отложений в печени у женщин в пременопаузе без ожирения, в основном во второй 24-часовой период голодания. У мужчин, наоборот, наблюдается умеренное увеличение жировых отложений в печени в течение первых 24 ч голодания, однако уровень ТГ в мышцах не изменяется [33].

Клиническое значение описанных изменений неизвестно. Некоторые, но не все, исследования связывают повышение уровня внутримышечных ТГ со снижением чувствительности к инсулину (ИЧ) у женщин после возобновления привычного питания [33]. Возможные механизмы увеличения жирового депо в печени при голодании у мужчин включают снижение продукции аполипопротеина В-100 и экспорта липидов в печени и/или нарушение функции митохондрий и окисления жира в результате повышенного окислительного стресса с расходованием жирных кислот на этерификацию. Влияние повторных эпизодов ПОК каждую неделю на запасы ТГ в печени и внутри миоцитов, а также на ИЧ в целом необходимо оценивать в долгосрочных исследованиях, а также среди людей с ИзбМТ или ожирением [31].

Эксперименты на грызунах сообщают о смешанном влиянии ИГ и постоянного ограничения калорийности на объем висцерального жира. Один месяц ГЧД или ежедневного ограничения суточной калорийности на 75-85% у самок мышей не влиял на массу тела и общее количество жировой ткани в организме, но приводил к заметному перераспределению жира из висцерального (-40%) в подкожные отложения (+65%) [34]. Аналогичное исследование среди самцов мышей не выявило никаких влияний подобного режима питания как на общие, так и на висцеральные объемы жировой ткани [31].

В других исследованиях на крысах и мышах различные варианты ИГ не приводили к снижению массы тела, но увеличивали объем висцерального жира, размер адипоцитов и усиливали ИР по сравнению с животными, получавшими более калорийное питание ad libitum [31, 35].

В связи с описанным экстраполяция результатов, полученных в экспериментах на животных, на ситуацию с человеком проблематична. Неблагоприятные эффекты ИГ в этих работах, возможно, связаны с тем, что животные на фоне подобного рациона могут переедать в дни кормления ad libitum, что приводит к накоплению абдоминальных и внутрипеченочных жировых отложений [36]. В отличие от исследований на грызунах люди с ИзбМТ или ожирением, придерживающиеся ИГ, по-видимому, снижают потребление пищи в дни ad libitum и не страдают гиперфагией [28, 29].

ИГ и ИР

Ожирение сопровождается как периферической, так и печеночной ИР, при которой нормальный или повышенный уровень инсулина оказывает недостаточное биологическое действие [31]. Краткосрочные исследования, описанные ниже, показывают неоднозначные результаты влияния ИГ на периферическую и печеночную ИР и позволяют предположить наличие различных последствий в зависимости от пола.

ИЧ можно измерить несколькими методами, включая расчет индекса НОМА и клэмп-тест [37].

Оценка эффектов 3-недельного ГЧД (чередование 24-часового голодания и 24-часового потребления пищи ad libitum) среди 16 мужчин и женщин с ИзбМТ показала интересные результаты [31]. У мужчин наблюдалось значимое снижение уровня инсулина в плазме натощак, улучшение усвоения глюкозы и ИЧ. У женщин, наоборот, скорость усвоения глюкозы (СИГ) снизилась и возросла ИР скелетных мышц. Возможно, подобные изменения отражают лишь нормальную физиологическую адаптацию к голоданию. Известно, что снижение поглощения глюкозы скелетными мышцами на фоне голодания уменьшает конкуренцию с центральной нервной системой за основной источник энергии в условиях его дефицита [38].

M. Harvie и соавт. оценивали индекс HOMA в рандомизированном клиническом исследовании с участием 105 женщин с ИзбМТ или ожирением; 1-я группа придерживалась ПОК (два последовательных дня в неделю с 70% ограничением суточной калорийности), 2-я соблюдала средиземноморскую диету 7 дней в неделю с ограничением калорийности на 25%.

Среднее изменение индекса НОМА за 6 мес ПОК составило 24%, в то время как постоянное ограничение калорийности снижало показатель на 4% (p=0,001). ПОК приводило также к большему снижению индекса НОМА после 5 дней привычного рациона. Эти различия в ИЧ наблюдались на фоне сопоставимого сокращения доли висцерального жира между группами (-4,5 кг на фоне ПОК против -3,6 кг при постоянном ограничении калорийности; p=0.34) [28].

В другом исследовании изучалось 2 режима ПОК с потреблением пониженного количества углеводов 2 дня подряд в неделю: 1-й сопровождался ограничением калорийности на 70% и включал 50 г углеводов в день, 2-й - на 55% и 50 г углеводов в день соответственно. В результате отмечалось эквивалентное сокращение жировых отложений. Однако уровень инсулина в плазме и индекс НОМА, измеренные после дней питания ad libitum, значительно ниже в 1-й группе [29].

Данных о степени влияния ПОК на уровень глюкозы в крови среди лиц с ИзбМТ и ожирением с СД 2 по сравнению с постоянным ограничением калорийности недостаточно. Так, ПОК 4 дня в неделю в течение 12 нед привело к эквивалентному снижению доли жировой ткани в организме (измеренного методом DXA в режиме Total Body) и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) по сравнению с изоэнергетическим постоянным ограничением калорийности. Следует заметить, что участниками стали лишь мужчины $(n=51, \text{ средний возраст 54 года, средний ИМТ 31,7 кг/м}^2).$ В связи с этим, возможно, исследование оказалось недостаточно мощным, чтобы показать значимые различия [31]. S. Carter и соавт. сообщили об эквивалентном снижении НЬА, у лиц с СД 2 после 12 нед ПОК или постоянного ограничения калорийности, которое достигнуто на фоне значимого снижения дозы инсулина и сахароснижающих препаратов в группе ПОК [39]. В ходе другого исследования оценивали эффект стандартной диеты с 25% ограничением калорийности и усиленной дополнительным ПОК (75% снижение суточной калорийности 5 дней в неделю каждые 5 нед или 1 день в неделю в течение 15 нед). На фоне ПОК отмечалась большая потеря массы тела. Ограничение калорийности 5 дней в неделю привело к нормализации НьА, независимо от потери массы тела, что свидетельствует о потенциальном специфическом инсулино-сенсибилизирующем эффекте ПОК, добавленного к постоянному ограничению калорийности [31].

Интересны результаты работы, в ходе которой с помощью клэмп-теста оценивали ИЧ у 8 молодых мужчин (ИМТ 25,7 \pm 0,4 кг/м²) до и после ГЧД с интервалом без еды в 20 ч (с 22:00 до 18:00 следующего дня) [22]. Инсулиноопосредованное поглощение глюкозы исследовали по СИГ. Хотя масса тела участников оставалась стабильной, ИЧ улучшилась, на что указывало значительное увеличение СИГ и уровня адипонектина. Подобные изменения наблюдались после 2 дней обычного рациона, что, по мнению авторов, может быть связано с более высокими концентрациями адипонектина. М. Soeters и соавт. стремились воспроизвести эти результаты в перекрестном исследовании с участием 8 мужчин с нормальным ИМТ, соблюдающих стандартную диету или ГЧД с 20-часовым голоданием в течение 2 нед. Масса тела участников не изменилась. В отличие от предыдущего исследования во время клэмп-теста через 14 ч после голодания изменений СИГ и ИЧ не отмечено [40]. Таким образом, неизвестно, когда после голодания ИЧ улучшается в наибольшей степени и является ли это устойчивым изменением, особенно у здоровых мужчин. Также неясно, может ли ИГ уменьшать ИР.

Различное влияние вариантов ИГ на ИЧ показано и в исследованиях на животных [41, 42]. К. Higashida и соавт. проверили, может ли ограничение калорийности с помощью ИГ предотвратить развитие мышечной ИР, вызванной рационом с высоким содержанием жиров. Самцам крыс давали пищу с высоким содержанием жиров в течение 4 нед. Затем животных разделили на 2 группы, 1-я (n=12) продолжила питаться по прежней схеме, 2-я (n=12) находилась на ГЧД по схеме 24 ч голодания/24 ч потребления пищи с высоким содержанием жиров ad libitum в течение 6 нед. Контрольная группа (n=12)состояла из крыс, получавших корм с 36% ограничением суточной калорийности в течение 10 нед. По результатам группы ГЧД и контроля снизили массу тела (-27 и -14% соответственно) и долю висцерального жира (-39 и -50% соответственно) по сравнению с животными, получавшими пищу с высоким содержанием жиров. Стимулированное инсулином поглощение глюкозы в мышцах значимо ниже в группе животных, рацион которых содержал избыток жиров. Животные после ГЧД имели повышенный уровень адипонектина в плазме (+92%) и сниженный индекс НОМА (-49%) по сравнению с животными, получавшими пищу с высоким содержанием жира, что указывает на улучшение чувствительности печени к инсулину на фоне ГЧД [42].

Таким образом, предположительно, ИГ улучшает чувствительность печени к инсулину. Однако является ли эта модель питания эффективнее постоянного ограничения калорийности, неизвестно.

Заключение

Таким образом, эффективность различных вариантов ИГ для снижения массы тела на сегодняшний день дискутабельна. Влияние ИГ на ИР и массу тела по большей части изучено в исследованиях на животных, в связи с чем аналогичные эффекты у людей носят предполагаемый характер.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГЧД - голодание через день ИГ – интервальное голодание ИзбМТ – избыточная масса тела ИМТ - инлекс массы тела ИР - инсулинорезистентность ИЧ – чувствительность к инсулину КГ – краткосрочное голодание

ОВПП - ограниченный по времени прием пищи

ПОК – периодическое ограничение калорийности

СД 2 - сахарный диабет 2-го типа

СИГ - скорость усвоения глюкозы

ТГ - триглицерилы

DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

HbA₁₆ - гликированный гемоглобин

AUTEPATYPA/REFERENCES

- 1. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, et al. Trends in obesity among adults in the united states, 2005 to 2014. JAMA. 2016;315:2284-91. DOI:10.1001/jama.2016.6458
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year followup of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program outcomes study. Lancet. 2009;374:1677-86. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61457-4
- Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, et al. Intentional weight loss and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One. 2015;10(3):e0121993. DOI:10.1371/journal.pone.0121993
- 4. Veronese N, Facchini S, Stubbs B, et al. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2017;72:87-94. DOI:10.1016/j.neubiorev.2016.11.017
- 5. Chung KW, Kim DH, Park MH, et al. Recent advances in calorie restriction research on aging. Exp Gerontol. 2013;48:1049-53. DOI:10.1016/j.exger.2012.11.007
- Collier R. Intermittent fasting: the next big weight loss fad. CMAJ. 2013;185(8):321-2. DOI:10.1503/cmaj.109-4437
- Golbidi S, Daiber A, Korac B, et al. Health benefits of fasting caloric restriction. Curr Diab Rep. 2017;17(12):123. DOI:10.1007/s11892-017-0951-7
- Anastasiou CA, Karfopoulou E, Yannakoulia M. Weight regaining: From statistics and behaviors to physiology and metabolism. Metabolism. 2015;64(11):1395-407. DOI:10.1016/j.metabol.2015.08.006

- 9. Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, et al. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;303(12):1397-407. DOI:10.1152/ajpendo.00397.2012
- 10. Moreau K, Walrand S, Boirie Y. Protein redistribution from skeletal muscle to splanchnic tissue on fasting and refeeding in young and older healthy individuals. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(9):696-704. DOI:10.1016/j.jamda.2013.06.005
- 11. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. Nutr Rev. 2015;73(10):661-74. DOI:10.1093/nutrit/nuv041
- 12. St-Onge M-P, Ard J, Baskin ML, et al. Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2017;135(9):96-121. DOI:10.1161/CIR.00000000000000476
- 13. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. Am J Clin Nutr. 2009;90(5):1138-43. DOI:10.3945/ajcn.2009.28380
- 14. Keogh JB, Pedersen E, Petersen KS, Clifton PM. Effects of intermittent compared to continuous energy restriction on short-term weight loss and long-term weight loss maintenance. Clin Obes. 2014;4(3):150-6. DOI:10.1111/cob.12052
- 15. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM. Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and

- HDL particle size in obese adults. Lipids Health Dis. 2011;10:119. DOI:10.1186/1476-511X-10-119
- 16. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. Nutr J. 2013;12(1):146. DOI:10.1186/1475-2891-12-146
- 17. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardioprotection as ADF with a low-fat diet. Metabolism. 2013;62(1):137-43. DOI:10.1016/j.metabol.2012.07.002
- 18. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, et al. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. Obesity (Silver Spring). 2013;21(7):1370-9. DOI:10.1002/oby.20353
- 19. Eshghinia S, Mohammadzadeh F. The effects of modified alternateday fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. J Diabetes Metab Disord. 2013;12(1):4. DOI:10.1186/2251-6581-12-4
- 20. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting increases LDL particle size independently of dietary fat content in obese humans. Eur J Clin Nutr. 2013;67(7):783-5. DOI:10.1038/ejcn.2013.83
- 21. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, et al. Alternate day fasting with or without exercise: effects on endothelial function and adipokines in obese humans. European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism. 2013;8(5):205-9. DOI:10.1016/j.clnme.2013.07.005
- 22. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? Curr Obes Rep. 2018;7(2):172-85. DOI:10.1007/s13679-018-0308-9
- 23. Teng NIMF, Shahar S, Manaf ZA, et al. Efficacy of fasting calorie restriction on quality of life among aging men. Physiol Behav. 2011;104(5):1059-64. DOI:10.1016/j.physbeh.2011.07.007
- 24. Hussin NM, Shahar S, Teng NIMF, et al. Efficacy of fasting and calorie restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. J Nutr Health Aging. 2013;17(8):674-80. DOI:10.1007/s12603-013-0344-9
- 25. Teng NIMF, Shahar S, Rajab NF, et al. Improvement of metabolic parameters in healthy older adult men following a fasting calorie restriction intervention. Aging Male. 2013;16(4):177-83. DOI:10.3109/13685538.2013.832191
- 26. Byrne NMM, Sainsbury A, King NAA, et al. Intermittent energy restriction improves weight loss efficiency in obese men: the MATADOR study. Int J Obes. 2018;42(2):129-38. DOI:10.1038/ijo.2017.206
- 27. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. Obesity (Silver Spring). 2016;24(9):1874-83. DOI:10.1002/oby.21581
- 28. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: A randomized trial in young overweight women. Int J Obes. 2011;35(5):714-27. DOI:10.1038/ijo.2010.171
- 29. Harvie M, Wright C, Pegington M, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss

- and metabolic disease risk markers in overweight women. Br I Nutr. 2013;110(8):1534-47. DOI:10.1017/S0007114513000792
- 30. Taylor R. Banting Memorial lecture 2012: Reversing the twin cycles of type 2 diabetes. Diabet Med. 2013:30(3):267-75. DOI:10.1111/dme.12039
- 31. Harvie M, Howell A. Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects - A Narrative Review of Human and Animal Evidence. Behav Sci. 2017;7(1):4. DOI:10.3390/bs7010004
- 32. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants. Br J Nutr. 2016;115(6):951-9. DOI:10.1017/S0007114515005346
- 33. Browning JD, Baxter J, Satapati S, Burgess SC. The effect of shortterm fasting on liver and skeletal muscle lipid, glucose, and energy metabolism in healthy women and men. J Lipid Res. 2012;53(3):577-86. DOI:10.1194/ilr.P020867
- 34. Varady KA, Allister CA, Roohk DJ, Hellerstein MK. Improvements in body fat distribution and circulating adiponectin by alternate-day fasting versus calorie restriction. J Nutr Biochem. 2010;21(3):188-95. DOI:10.1016/j.jnutbio.2008.11.001
- 35. Dorighello GG, Rovani JC, Luhman CJ, et al. Food restriction by intermittent fasting induces diabetes and obesity and aggravates spontaneous atherosclerosis development in hypercholesterolaemic mice. Br J Nutr. 2014;111(6):979-86. DOI:10.1017/S0007114513003383
- 36. Kliewer KL, Ke JY, Lee HY, et al. Short-term food restriction followed by controlled refeeding promotes gorging behavior, enhances fat deposition, and diminishes insulin sensitivity in mice. J Nutr Biochem. 2015;26(7):721-8. DOI:10.1016/j.jnutbio.2015.01.010
- 37. Gutch M, Kumar S, Razi S, et al. Assessment of insulin sensitivity/ resistance. Indian J Endocrinol Metab. 2015;199(1):160-4. DOI:10.4103/2230-8210.146874
- 38. Hedrington MS, Davis SN. Sexual dimorphism in glucose and lipid metabolism during fasting, hypoglycemia, and exercise. Front Endocrinol. 2015;6:61. DOI:10.3389/fendo.2015.00061
- 39. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. Diabetes Res Clin Pract. 2016;122:106-12. DOI:10.1016/j.diabres.2016.10.010
- 40. Soeters MR, Lammers NM, Dubbelhuis PF, et al. Intermittent fasting does not affect whole-body glucose, lipid, or protein metabolism. Am J Clin Nutr. 2009;90(5):1244-51. DOI:10.3945/ajcn.2008.27327
- 41. Belkacemi L, Selselet-Attou G, Hupkens E, et al. Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in streptozotocin-injected rats. Int J Endocrinol. 2012;2012:962012. DOI:10.1155/2012/962012
- 42. Higashida K, Fujimoto E, Higuchi M, Terada S. Effects of alternate-day fasting on high-fat diet-induced insulin resistance in rat skeletal muscle. Life Sci. 2013;93(5-6):208-13. DOI:10.1016/j.lfs.2013.06.007

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.10.2021



BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Субанализы исследования DAPA-СКD: новые данные по применению ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в терапии хронической болезни почек

М.Ш. Шамхалова, О.Ю. Сухарева[™], М.В. Шестакова

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

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа прочно заняли лидирующие позиции в терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в связи с доказанными нефро- и кардиопротективными эффектами. Исследование DAPA-CKD (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease), выполненное среди лиц с хронической болезнью почек различной этиологии и проведенное в смешанной популяции, включавшей и пациентов без СД 2, показало способность дапаглифлозина снижать риск первичной комбинированной конечной точки (расчетная скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м², необходимость проведения хронического диализа или трансплантации почки, время до наступления почечной или сердечно-сосудистой смерти), а также определенных вторичных конечных точек. С учетом включения дапаглифлозина в терапевтические схемы у пациентов с хронической болезнью почек не только диабетического генеза и ожидаемого посдедующего значительного расширения попудящии пациентов, имеющих показания к использованию препарата, большой интерес для клиницистов могут представлять результаты опубликованных запланированных субанализов исследования DAPA-CKD.

Ключевые слова: ингибитор НГЛТ-2, дапаглифлозин, исследование DAPA-CKD, хроническая болезнь почек Аля шитирования: Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Шестакова М.В. Субанализы исследования DAPA-СКD: новые данные по применению ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в терапии хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2022;94(10):1188–1196. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201883 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕЛИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Sub-analyses of the DAPA-CKD study: new data on the use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor in the treatment of chronic kidney disease

Minara S. Shamkhalova, Olga Yu. Sukhareva[™], Marina V. Shestakova

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Sodium-glucose cotransporter inhibitors updated their position in the therapy of patients with type 2 diabetes mellitus due to proven nephro- and cardioprotective effects. The DAPA-CKD study, performed among individuals with CKD of various etiologies, was also conducted in a mixed population, including patients without type 2 diabetes, showed the ability of dapagliflozin to reduce the risk of the primary combined endpoint (eGFR<15 ml/min/1.73 m², the need for chronic dialysis or kidney transplantation, time to renal or cardiovascular death), and certain secondary endpoints. Due to the inclusion of dapagliflozin into the treatment of the patients with CKD of not only the diabetic origin and the expected subsequent significant expansion of the patient population with indications for the use of this drug, the review of the results of the sub-analyses of DAPA-CKD study may be of interest to the clinicians.

Keywords: SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, DAPA-CKD study, chronic kidney disease

For citation: Shamkhalova MS, Sukhareva OYu, Shestakova MV. Sub-analyses of the DAPA-CKD study: new data on the use of sodiumglucose cotransporter type 2 inhibitor in the treatment of chronic kidney disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1188–1196. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201883

В последние несколько лет клиническая диабетология переживала взрывной рост числа рандомизированных клинических исследований (РКИ) по изучению влияния препаратов класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) на сердечно-сосудистый риск у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) [1-4]. Помимо сердечно-сосудистых преимуществ, особенно значимых для улучшения прогноза пациентов с сердечной недостаточностью (СН), во всех крупных РКИ по оценке сердечно-сосудистого риска иНГЛТ-2 (часто называемых глифлозинами) в качестве вторичных точек было показано существенное положительное влияние этих препаратов на почечные исходы, которые оценивались как вторичные. С учетом этого спланированы и выполнены

Информация об авторах / Information about the authors

[™]Сухарева Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., врач высшей категории отд. диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации. E-mail: olgasukhareva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3443-7206

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

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

□Olga Yu. Sukhareva. E-mail: olgasukhareva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3443-7206

Minara S. Shamkhalova. ORCID: 0000-0002-3433-0142

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

РКИ для первичной оценки влияния глифлозинов на риск почечных событий.

Первым крупным РКИ по изучению влияния препарата иНГЛТ-2 на почечные исходы было исследование CREDENCE, выполненное у пациентов с СД 2 с диабетической нефропатией [расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 30-<90 мл/мин/1,73 м² и соотношение альбумин/креатинин (А/Кр) в моче >300-5000 мг/г], в котором пациенты уже получали в качестве нефропротекции стабильную дозу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в максимально разрешенных или максимально переносимых дозах [5]. Исследование остановлено досрочно в связи с достижением критерия эффективности - по сравнению с плацебо иНГЛТ-2 канаглифлозин в дозе 100 мг показал снижение на 30% риска первичного комбинированного исхода (развития терминальной стадии болезни почек, удвоения креатинина в сыворотке крови или смерти от почечных или сердечно-сосудистых причин).

Следующим амбициозным шагом в изучении нефропротективных свойств глифлозинов стало исследование DAPA-CKD (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease), поставившее целью изучить эффекты иНГЛТ-2 дапаглифлозина в популяции пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) смешанной этиологии (т.е. включающей и лиц без СД). Ниже кратко представлены дизайн исследования и его основные результаты (они подробно доложены ранее) [6, 7].

DAPA-CKD являлось двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, в котором изучалось применение дапаглифлозина в дозе 10 мг у пациентов с ХБП с рСКФ 25-75 мл/мин/1,73 м² и показателем соотношения А/Кр в моче 200-5000 мг/г по сравнению с плацебо.

Из 4304 участников 2906 (67,5%) имели СД 2. Средний возраст пациентов составил 61,8 года, 66,9% участников были мужского пола, средний показатель pCK Φ – $\overset{\cdot}{43}$,1 мл/мин/73 м², средний показатель соотношения А/Кр в моче – 949 мг/г. Этиологически ХБП у 58,3% участников расценивалась в рамках диабетической нефропатии, 16% - ишемической/гипертензивной нефропатии, 16,0% – гломерулонефрита, 9,6% – других причин (либо этиология неизвестна). Абсолютное большинство пациентов принимали стабильную дозу традиционных нефропротективных препаратов (БРА – 66,7%, иАПФ –31,5%). Исследование прекращено досрочно, через 2,4 года, в связи с однозначным достижением эффективности.

События первичной конечной точки [снижение рСКФ≥50% по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное повторным измерением в течение 28 дней по уровню креатинина сыворотки, развитие терминальной стадии болезни почек (стойкое снижение pCKФ<15 мл/мин/1,73 м², необходимость в проведении диализа (оба подтверждены в течение 28 дней и более)) или трансплантация почки, почечная или сердечно-сосудистая смерть - ССС] произошли у 9,2% пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с 14,5% в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,61; 95% доверительный интервал – ДИ 0,51–0,72; p<0,001).

Кроме того, применение дапаглифлозина сопровождалось преимуществами и по всем вторичным конечным точкам:

- снижение на 44% ОР комбинированной ренальной конечной точки (стойкое снижение рСКФ>50%, развитие терминальной стадии болезни почек или смерть от почечных причин; ОР 0,56; 95% ДИ 0,45-0,68; p<0,001);
- снижение на 29% комбинированной точки «госпитализация по поводу СН или ССС» (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55-0,92; p=0,009);

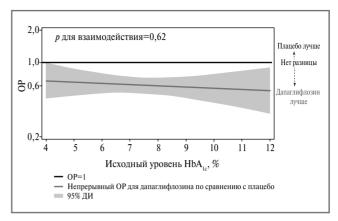


Рис. 1. Влияние дапаглифлозина на первичную комбинированную конечную точку при различных уровнях НЬА, в сравнении с плацебо [8].

Fig. 1. The treatment effect of dapagliflozin compared with placebo as a function of baseline HbA_{1c} (continuous) for the primary outcome [8].

• снижение на 31% риска смерти от всех причин (ОР 0,69;95% ДИ 0,53-0,88; p=0,004).

При этом эффекты дапаглифлозина не различались у лиц с СД 2 и без него, что, с одной стороны, является основанием для внедрения глифлозина в схемы лечения пациентов с ХБП как таковой даже в отсутствие СД 2, в дополнение к традиционным средствам, влияющим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а с другой – обосновывает интерес к различным субанализам первичных результатов.

Субанализы исследования DAPA-CKD Эффективность и безопасность дапаглифлозина в зависимости от исходного гликемического статуса

Классификация пациентов по исходному гликемическому статусу проводилась по уровню гликированного гемоглобина (HbA₁):

- нормогликемия HbA₁₆<5,7%;
- предиабет HbA₁₀ 5,7-6,4 %;
- СД 2 по данным анамнеза при HbA $_{1c}$ не менее 6,5% [1]. Из 4304 зарегистрированных участников исходно у 738 была нормогликемия, у 660 - предиабет и у 2906 - СД 2. Разница в уровнях НьА между группами дапаглифлозина и плацебо за период наблюдения составила -0,1% (95% ДИ -0,1-0,0; p=0,0018). Аналогичные показатели межгрупповой разницы $HbA_{_{1c}}$ за период наблюдения у участников с нормогликемией и предиабетом составили 0,0% (95% ДИ -0,2-0,2; p=0,8597) и -0,0% (95% ДИ -0,2--0,2; p=0,8764) соответственно, у участников с СД 2 - -0,1% (95% ДИ -0,2-0,0; p=0.0378).

Относительное снижение в группе дапаглифлозина риска основного комбинированного исхода (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51-0,72) было одинаковым в подгруппах независимо от исходного гликемического статуса (р взаимодействия 0,19). В непрерывном анализе преимущество дапаглифлозина в отношении основного комбинированного исхода было очевидным в диапазоне обсуждаемых уровней $HbA_{_{1c}}$ (*р* взаимодействия 0,62); **рис. 1**.

Эффект дапаглифлозина на вторичную комбинированную ренальную конечную точку был независим от гликемического статуса (р взаимодействия 0,42), так же как и на

	Дапаглифлозин 10 мг Кол-во пациентов с событи	Плацебо ем/общее кол-во паци	нентов	ОР (95% ДИ)	<i>р</i> взаимодействия
Первичная конечная точі					0,24
Общий эффект	197/2152	312/2152	⊢=	0,61 (0,51-0,72)	
ССД2	152/1455	229/1451		0,64 (0,52-0,79)	
Без СД 2	45/697	83/701		0,50 (0,35-0,72)	
Почечная специфичная к	онечная точка			.,(.,,	0,57
Общий эффект	142/2152	243/2152	⊢=	0,56 (0,45-0,68)	
С СД 2	103/1455	173/1451	⊢=	0,57 (0,45-0,73)	
Без СД 2	39/697	70/701		0,51 (0,34-0,75)	
ССС или гХСН	,				0,78
Общий эффект	100/2152	138/2152		0.71(0.55-0.92)	
С СД 2	85/1455	119/1451		0,70 (0,53-0,92)	
Без СД 2	15/697	19/701	-	0,79 (0,40-1,55)	
Смерть от всех причин	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,			0,25
Общий эффект	1901/2152	146/2152	⊢	0,69 (0,53-0,88)	
ССД2	84/1455	113/1451		0.74(0.56-0.98)	
Без СД 2	17/697	33/701		0,52 (0,29-0,93)	
	,	,			
			0,2 0,5 1,0	2,0	
			Дапаглифлозин лучше П	лацебо лучше	

Рис. 2. Первичные и вторичные точки в зависимости от наличия СД 2 [15].

Примечание: гХСН - госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности.

Fig. 2. The primary and secondary outcomes in participants with and without diabetes [15].

предварительно заданную исследовательскую точку [продолжительный диализ, трансплантация почки или смерть от почечных причин (р взаимодействия 0,88)]. Снижение риска вторичной комбинированной конечной точки «госпитализация по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть» на 29% (OP 0,71; 95% ДИ 0,55-0,92) было постоянным во всех гликемических подгруппах (р взаимодействия 0,43). Снижение ОР смертности от всех причин на 31% также было постоянным (р взаимодействия 0,25).

Доли участников, у которых возникли серьезные нежелательные явления, были сходными между дапаглифлозином и плацебо в каждой подгруппе гликемии (р взаимодействия 0,18). В группе дапаглифлозина не было случаев диабетического кетоацидоза, тогда как в группе плацебо произошло 2 случая у участников, исходно имевших СД 2. Ни у одного из участников, получавших дапаглифлозин, с нормогликемией или предиабетом на исходном уровне не было выраженной гипогликемии во время исследования. Не было различий между группами лечения или подгруппами гликемии по количеству переломов, ампутаций или событий, связанных с почками, а также эпизодов гиповолемии.

Полученные результаты подтверждают ранее проанализированные данные исследования CREDENCE о пользе для ренальных исходов ингибирования НГЛТ-2 канаглифлозином у пациентов с установленной диабетической болезнью почек независимо от эффектов снижения уровня глюкозы [9]. Субанализ DAPA-СКD распространяет эти результаты на пациентов с исходными предиабетом и нормогликемией. Полученные данные согласуются и с результатами исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, где дапаглифлозин и эмпаглифлозин соответственно снижали риск ухудшения СН или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СН и сниженной фракцией выброса независимо от статуса СД [10, 11]. Анализ исследования кардиоваскулярной безопасности канаглифлозина (CANVAS) определил в качестве важных медиаторов почечных исходов альбуминурию, гемоглобин и гематокрит с возможным снижением перегрузки объемом, но не гликемию [12]. Признанный эффект иНГЛТ-2 на гемоглобин и гематокрит может отражать улучшение почечной гипоксии и восстановление баланса индуцируемых гипоксией факторов 1α/2α, стимулируя эритропоэз и уменьшая воспаление [13]. Глюкозонезависимые эффекты могут включать осмотические

диуретические и натрийуретические эффекты, наблюдаемые у лиц с СД 2 и ХБП [14].

Таким образом, этот предварительно заданный субанализ исследования DAPA-CKD демонстрирует положительные эффекты дапаглифлозина в отношении почечной недостаточности, СН и влияния на смертность независимо от гликемического статуса и исходного уровня НьА, без серьезных эпизодов гипогликемии или кетоацидоза, что дает уверенность в безопасном использовании препарата у пациентов, соответствующих критериям включения.

Эффекты дапаглифлозина на почечные и сердечно-сосудистые события у пациентов с диабетической и недиабетической болезнью

Целью субанализа D. Wheeler и соавт. являлось исследовать влияние дапаглифлозина на почечные и кардиоваскулярные исходы, а также смертность с учетом наличия и отсутствия СД 2 и причины почечной патологии у участников исследования DAPA-CKD [15]. Участники без СД 2 были моложе, имели меньший показатель индекса массы тела (ИМТ), более низкие показатели рСКФ и альбуминурии, меньшую частоту встречаемости сердечно-сосудистой патологии по сравнению с лицами с СД 2. Пропорции пациентов с ХБП С4 были одинаковы в обеих группах (13,8 и 16% соответственно). Исходные характеристики пациентов, получавших дапаглифлозин и плацебо, были хорошо сбалансированы в обеих группах. Пациенты с гломерулонефритом были моложе, имели меньший ИМТ и более низкое артериальное давление, меньшую частоту СН по сравнению с остальными.

События первичной комбинированной конечной точки фиксировались реже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо, вне зависимости от наличия СД 2 (р взаимодействия 0,24); рис. 2. Эффекты дапаглифлозина на вторичную почечно-специфическую комбинированную точку были одинаковыми в обеих группах. Частота госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти была выше у пациентов с СД 2, но тест взаимодействия не подтвердил модифицирующую роль диабетического статуса на этот показатель, так же как и на смерть по любой причине (см. рис. 2).

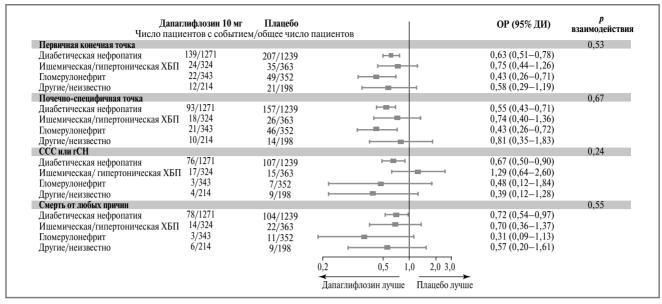


Рис. 3. Первичные и вторичные конечные точки в зависимости от основной причины заболевания почек [15]. Примечание. Здесь и далее на рис. 4, 5: гСН – госпитализация по поводу СН.

Fig. 3. The primary and secondary outcomes by kidney disease diagnosis at baseline [15].

Эффекты дапаглифлозина по сравнению с плацебо на первичную конечную точку, вторичные точки, включая общую смертность, были сопоставимы в группах с различной причиной болезни почек. Следует отметить наибольшее снижение риска для первичной и почечно-специфической конечных точек у пациентов с гломерулонефритом, но тест взаимодействия подтвердил отсутствие гетерогенности

Доли пациентов в группах дапаглифлозина и плацебо, имевших серьезные нежелательные явления, не различались по статусу СД и различных причин развития ХБП. Частота мочевых и урогенитальных инфекций была небольшой, больше у лиц с СД 2 и получавших дапаглифлозин.

Результаты этого субанализа показали возможности дапаглифлозина снижать риск почечных и кардиоваскулярных событий у пациентов с диабетической и недиабетической болезнью почек, несмотря на базовую нефропротективную терапию иАПФ или БРА. Физиологические эффекты дапаглифлозина (снижение внутриклубочковой гипертензии, массы тела, альбуминурии, повышение уровня гематокрита, натрийуреза) обеспечили длительную сохранность почечной функции у участников исследования DAPA-CKD в диабетических и недиабетических условиях. Кроме того, по данным других исследований, наряду с гемодинамическими и метаболическими эффектами дополнительные пути защиты почек иНГЛТ-2 включают контроль воспаления и фиброза (возможно, за счет ингибирования РААС), снижение оксидативного стресса и ишемии в почках, активацию медиаторов глюконеогенеза, кетогенеза, промоторов аутофагии [16-18].

Эффекты дапаглифлозина у пациентов с почечной патологией в зависимости от наличия СН в анамнезе

Один из субанализов исследования DAPA-СКО был призван определить влияние дапаглифлозина на почечные и сердечно-сосудистые исходы, а также смертность в зависимости от исходного наличия СН [19]. При включении пациентов в исследование сообщалось о наличии СН в анамнезе без уточнения специфических диагностических

критериев и оценки фракции выброса левого желудочка, но с данными о фармакологической терапии и использовании сердечной ресинхронизирующей терапии или имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. У 468 (10,9%) из 4304 рандомизированных пациентов при включении в исследование сообщалось о наличии СН. Эти пациенты в сравнении с лицами без СН были старше, чаще относились к европеоидам, имели более высокий ИМТ, чаще в анамнезе СД 2, перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических артерий, мерцательная аритмия/ трепетание предсердий, артериальная гипертензия. Средняя рСКФ и медиана альбуминурии были сопоставимыми. Диуретики, β-блокаторы, гидралазин и дигоксин у пациентов с СН использовались чаще по сравнению с пациентами без СН. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов применялись у 17,3% пациентов с СН по сравнению с 3,9% пациентов без СН. В целом использование аппаратной терапии было очень низким.

При сравнении всех участников исследования, независимо от рандомизированного назначения лечения, частота событий первичной конечной точки была 8,7 (95% ДИ 6,9-10,8) при СН в анамнезе по сравнению с показателем 5,7 (95% ДИ 5,1-6,2) в отсутствие СН (ОР 1,48; 95% ДИ 1,17-1,88; p=0,0019) на 100 пациенто-лет. Более высокая частота первичной конечной точки у пациентов с СН в значительной степени была обусловлена более высокой частотой смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у этих участников: 4,3 (95% ДИ 3,1-5,7) по сравнению с 1,2 (95% ДИ 1,0-5,7) без СН (OP 3,31; 95% ДИ 2,32-4,73; p<0,0001) на 100 пациенто-лет.

Частота событий вторичной ренальной комбинированной конечной точки была одинаковой в этих 2 группах пациентов: 4,2 (95% ДИ 3,0-5,8) у пациентов с СН в анамнезе по сравнению с показателем 4,6 (95% ДИ 4,1-5,1) в отсутствие CH (OP 0,90; 95% ДИ 0,65–1,25; p=0,53) на 100 пациенто-лет.

Частота вторичной комбинированной точки «госпитализация по поводу СН или ССС» была более чем в 4 раза выше у пациентов с СН в анамнезе по сравнению с пациентами без СН: 8,5 (95% ДИ 6,8-10,5) у пациентов с исходным наличием СН по сравнению с 1,9 (95% ДИ 1,6-2,2) у

	Дапаглифлозин, n/N (%)	Плацебо, n/N (%)		ОР (95% ДИ)	<i>р</i> взаимодействия
Первичная конечная	точка: устойчивое снижение рС	СКФ≥50%, ТПН, почечная или С	CC		0,59
Все пациенты	197/2152 (9,2)	312/2152 (14,5)	⊢≡	0,61 (0,51-0,	72)
Без СН	166/1917 (8,7)	261/1919 (13,6)	⊢	0,62 (0,51–0,	
C CH	31/235 (13,2)	51/233 (21.9)		0,58 (0,37–0,	
Вторичная конечная	точка: стойкое ≥50% снижение	рСКФ, ТПН или почечная смерт	Ь	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	0,36
Все пациенты	142/2152 (6,6)	243/2152 (11,3)	⊢=	0,56 (0,45-0,	68)
Без СН	129/1917 (6,7)	216/1919 (11,3)		0,57 (0,46-0,	
C CH	13/235 (5,5)	27/233 (11,6)		0,45 (0,23-0,	
Вторичная конечная	гочка: гСН или ССС	, , , ,		3, 13 (3,23 3,	0,90
Все пациенты	100/2152 (4,6)	138/2152 (6,4)	⊢	0,71 (0,55-0,	92)
Без СН	64/1917 (3,3)	90/1919 (4,7)	⊢	0,70 (0,51-0,	
C CH	36/235 (15,3)	48/233 (20,6)		0,68 (0,44–1,	
Вторичная конечная	точка: смерть от всех причин	,(.,,,,		3,24 (4,11 -)	0,39
Все пациенты	101/2152 (4,7)	146/2152 (6,8)	⊢=	0,69(0,53-0,	88)
Без СН	77/1917 (4,0)	106/1919 (5,5)		0,73 (0,54–0,	
C CH	24/235 (10.2)	40/233 (17,2)		0,56 (0,34–0,	
Поисковая конечная		,		3,52 (3,5 . 3,	0,28
Все пациенты	37/2152 (1,7)	71/2152 (3,3)		0,51 (0,34-0,	76)
Без СН	17/1917 (0,9)	42/1919 (2,2)		0,40 (0,23-0,	
C CH	20/235 (8,5)	29/233 (12,4)	-	0,62 (0,35–1,	
		Пото	0,2 0,5 1,0	2,0	
		дана	глифлозин лучше 🔾 → П.	пацебо лучше	

Рис. 4. Первичная, вторичные и поисковые конечные точки в зависимости от исходного статуса СН в анамнезе [19]. *Примечание.* Здесь и далее на рис. 5: $T\Pi H$ – терминальная стадия почечной недостаточности; n/N – число пациентов от общего числа пациентов.

Fig. 4. The primary, secondary and pre-specified exploratory endpoints outcomes according to baseline heart failure status [19].

пациентов без СН на 100 пациенто-лет (ОР 4,31; 95% ДИ 3,30-5,63; *p*<0,0001).

Смерть от любой причины также чаще встречалась у пациентов с СН в анамнезе по сравнению с пациентами без СН: 6,2 (95% ДИ 4,8-7,9) у лиц с СН по сравнению с 2,2 (95% ДИ 1,9-2,6) у лиц без СН на 100 пациенто-лет (ОР 2,70; 95% ДИ 2,03-3,60; p<0,0001).

При оценке влияния дапаглифлозина на первичную комбинированную точку было определено снижение риска ее развития у пациентов в группе препарата в сравнении с группой плацебо независимо от наличия СН в анамнезе (р взаимодействия 0,59); рис. 4. Частота событий для всех компонентов первичной конечной точки была в пользу дапаглифлозина, так же как вторичных и поисковых конечных точек, и не зависела от того, была ли у пациентов СН.

В группе плацебо общая скорость снижения рСКФ составила $-2,74\pm0,35$ мл/мин/1,73 м² в год среди пациентов с СН в анамнезе по сравнению с $-3,96\pm0,12$ мл/мин/1,73 м² в год у лиц без СН. Темп снижения общей рСКФ ослаблялся под действием дапаглифлозина одинаково у пациентов с СН и без нее (р взаимодействия 0,85).

Частота всех заранее определенных нежелательных явлений, представляющих интерес, в целом была низкой и одинаковой в подгруппах с СН и без нее, а также у пациентов, получавших дапаглифлозин и плацебо. Серьезные нежелательные явления, связанные с острым повреждением почек, были сопоставимы у пациентов, получавших дапаглифлозин и плацебо, независимо от СН в анамнезе (*р* взаимодействия 0,87).

Таким образом, дапаглифлозин снижал риск почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН, а также увеличивал выживаемость у пациентов с ХБП с СД 2 или без него независимо от наличия СН в анамнезе. Дапаглифлозин по результатам исследования был эффективен как для вторичной, так и для первичной профилактики СН. При анализе рецидивирующих явлений дапаглифлозин снижал общее количество госпитализаций (т.е. первых и повторных) по поводу СН на 60% (95% ДИ 4-83%).

Дифференциальный риск среди пациентов с СН и без нее в исследовании DAPA-СКО был гораздо выше по сравнению с исследованием CREDENCE. У пациентов с CH в исследовании DAPA-СКО частота госпитализаций по поводу СН была примерно в 6 раз выше (и в 4 раза выше частота госпитализаций по поводу СН или смертности от ССЗ по сравнению с пациентами без СН), тогда как разница в риске у пациентов исследования CREDENCE примерно в 2 раза выше для каждого из этих исходов. Разница вызвана гораздо более низкой частотой событий среди пациентов без CH в DAPA-CKD по сравнению с пациентами без CH в CREDENCE (в то время как частота событий была одинаковой в каждом исследовании среди пациентов с СН в анамнезе). Наиболее вероятное объяснение этой разницы связано с составом участников: в CREDENCE все участники с СД 2, в то время как только 66% пациентов без CH в DAPA-CKD имели диабет, который существенно увеличивает риск исходов. Это же соображение применимо к разнице в смертности от всех причин между двумя испытаниями (значимое снижение в DAPA-СКD, чего не наблюдалось в CREDENCE). Представляет интерес факт одинаковой частоты почечной конечной точки у участников независимо от наличия СН в анамнезе в противовес предположению о том, что СН ускоряет ухудшение функции почек. Более того, скорость снижения рСКФ с течением времени не становилась выше у пациентов с СН по сравнению с пациентами без СН. Несомненно, необходимо более длительное наблюдение для надежной оценки влияния СН на будущий риск развития терминальной стадии заболевания почек.

Эффект дапаглифлозина на клинические исходы у пациентов с ХБП с/без ССЗ

Крупные рандомизированные исследования показали, что иНГЛТ-2 значимо снижают риск госпитализации по поводу СН пациентов с СД 2 при достаточно скромном влиянии на атеротромботические события, такие как инфаркт миокарда и инсульт, преимущественно у лиц с известными ССЗ. Следует отметить, что снижение риска

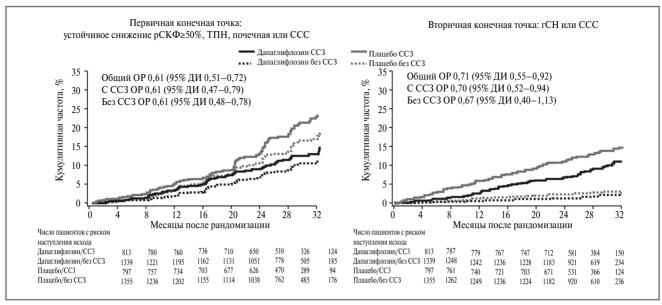


Рис. 5. Первичная и вторичная конечные точки в зависимости от наличия ССЗ в анамнезе [20].

Fig. 5. The primary and secondary endpoints outcomes according to baseline cardiovascular disease status [20].

госпитализации по поводу СН не зависело от наличия ССЗ [1-3]. Исследование CREDENCE расширило эти выводы для пациентов с СД 2 и ХБП, имеющих исключительно высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Пациенты с ХБП недиабетической этиологии также подвергаются повышенному риску неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, даже если они не имели ранее существовавших ССЗ. Данный субанализ оценивал эффект дапаглифлозина на ренальные и сердечно-сосудистые исходы именно у пациентов с/без СД 2 с учетом наличия предшествующих ССЗ [20].

При включении в исследование 1620 (37,4%) из 4304 рандомизированных пациентов имели ССЗ (группа вторичной профилактики) и 2694 (62,6%) не имели такой патологии (группа первичной профилактики). Пациенты с ССЗ в сравнении с лицами без такой патологии были старше, чаще женского пола, курили, имели более высокое систолическое артериальное давление, ИМТ, СД 2. Средние уровни рСКФ и медианы альбуминурии были сопоставимы в обеих группах. Использование сердечно-сосудистой терапии было выше в группе вторичной профилактики в сравнении с группой первичной профилактики.

При сравнении всех участников исследования, независимо от рандомизированного назначения лечения, частота событий первичной конечной точки - 7,0 (95% ДИ 6,2-8,0) у пациентов с ССЗ в анамнезе по сравнению с показателем 5,4 (95% ДИ 4,8-6,0) при отсутствии ССЗ в анамнезе на 100 пациенто-лет (ОР 1,24; 95% ДИ 1,04–1,48; p=0,02).

Более высокая частота событий первичной конечной точки у пациентов с ССЗ в значительной степени была обусловлена более высокой частотой ССС у этих участников: 2,9 (95% ДИ 2,3-3,5) по сравнению с 0,8 (95% ДИ 0,6-1,0) у лиц без ССЗ на 100 пациенто-лет.

Частота вторичной ренальной комбинированной точки была одинаковой в этих 2 группах пациентов: 4,3 (95% ДИ 3,6-5,0) у пациентов с ССЗ по сравнению с показателем 4,7 (95% ДИ 4,2-5,4) у пациентов без ССЗ в анамнезе на 100 человеко-лет (OP 0,87; 95% ДИ 0,70–1,07; p=0,18).

Частота вторичной комбинированной конечной точки «госпитализация по поводу СН или ССС» была выше у пациентов с ССЗ в анамнезе по сравнению с пациентами, не имевшими указаний на их наличие: 5,2 (95% ДИ 4,4-6,0) по сравнению с 1,6 (95% ДИ 1,3-2,0) на 100 пациенто-лет соответственно (OP 3,10, 95% ДИ 2,41–4,00; p<0,001).

Смерть от любой причины также наступала чаще у пациентов с ССЗ по сравнению с пациентами без ССЗ в анамнезе: 4,6 (95% ДИ 3,9-5,3) по сравнению с 1,5 (95% ДИ 1,2-1,8) на 100 пациенто-лет соответственно (ОР 2,90; 95% ДИ 2,22-3,78; p<0,001).

Терапия дапаглифлозином значимо снижала риск первичной комбинированной конечной точки у пациентов обеих групп (р взаимодействия 0,90), так же как и вторичной комбинированной конечной точки «госпитализация по поводу СН или ССС» (р взаимодействия 0,88); рис. 5.

Дапаглифлозин значимо не снизил риск заранее определенной комбинированной точки, включавшей ССС, инфаркт миокарда, инсульт в обеих группах, и ее расширенного варианта с учетом госпитализации по поводу СН.

Среди лиц с ССЗ события поисковой кардиоренальной комбинированной точки (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу СН, терминальная стадия болезни почек) были зафиксированы у 156 (19,2%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 199 (25,0%) пациентов в группе плацебо (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,89); соответствующие показатели у участников без ССЗ были 118 (8,8%) и 177 (13,1%) соответственно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,54-0,85; p взаимодействия 0,77).

Частота заранее определенных нежелательных явлений была низкой в общей популяции и не различалась в условных группах первичной и вторичной профилактики, за исключением ампутаций, которые чаще происходили у участников с ССЗ в анамнезе, независимо от приема дапаглифлозина или плацебо.

Следует отметить, что сердечно-сосудистый риск у участников исследования различался в зависимости от наличия предсуществовавших ССЗ, в то время как почечные риски были свободны от этого влияния. Совокупный показатель ССС или госпитализации по поводу СН был в 5 раз выше у лиц группы вторичной профилактики, чем у лиц группы первичной профилактики. Близкая ситуация

сложилась и с заранее определенной точкой, включавшей ССС, инфаркт миокарда, инсульт. Эти результаты исследования DAPA-CKD несколько отличаются от результатов исследования CREDENCE, где эта разница была только двукратной, вероятно, в силу различий в дизайне испытаний, участниках (60% лиц первичной профилактики в 1-м и 100% - во 2-м имели СД 2), определениях ССЗ (отсутствие CH в списке CC3 CREDENCE). Разница в числе пациентов с исходными ССЗ в исследовании CREDENCE (50,5%) и исследовании DAPA-СКО (37,4%), вероятно, определила разницу исходов комбинированной точки ССС, инфаркта миокарда и инсульта. Еще одно различие двух исследований – разница в снижении риска смерти по любой причине (значимое в DAPA-CKD, но не в CREDENCE).

Важно отметить способность дапаглифлозина снижать риск ренальных исходов и сердечно-сосудистой смерти в комбинации с госпитализацией по поводу СН независимо от исходного статуса ССЗ, но не риск заранее определенной комбинированной точки, включавшей ССС, инфаркт миокарда, инсульт в обеих группах. Этот вывод важен в двух отношениях. Во-первых, демонстрирует доказательства пользы влияния иНГЛТ-2 на СН вне связи с фоновым атеросклеротическим заболеванием и не опосредуется профилактикой атеросклеротических событий. Во-вторых, определяет возможность препарата предотвращать инвалидизирующие и смертельные исходы у лиц с ХБП вне связи с диабетом и предсуществующими ССЗ в течение относительно непродолжительного периода наблюдения.

Необходимо подчеркнуть, что дапаглифлозин привел к снижению на 30% ОР исследовательской кардиоренальной точки, наиболее полно отражающей бремя заболевания пациентов с ХБП и полный спектр возможных событий в этой популяции. Этот эффект был последовательным и выраженным в обеих группах (первичной и вторичной профилактики) и не зависел от ССЗ.

Эффекты дапаглифлозина на сердечнососудистые и ренальные исходы в зависимости от исходной категории риска сердечнососудистых и почечных событий по классификации KDIGO

Основываясь на том, что у лиц с более выраженными стадиями ХБП выше риск развития терминальной стадии болезни почек, сердечно-сосудистых событий и смертности, S. Waijer и соавт. выполнили post-hoc-анализ результатов исследования DAPA-CKD с целью оценки эффективности и безопасности дапаглифлозина в зависимости от исходной категории риска по широко используемой классификации KDIGO [21]. Более высокий уровень альбуминурии и более низкий показатель рСКФ являются предикторами почечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий и включены в классификационную систему KDIGO по оценке комбинированного сердечно-сосудистого и почечного риска [22].

Цель данного субанализа исследования DAPA-CKD выделить субпопуляции пациентов с ХБП, у которых, возможно, эффект дапаглифлозина будет более выраженным или, напротив, применение препарата не будет эффективным

Для этого исследователи разделили пациентов на подгруппы, взяв за основу категории комбинированного риска сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ХБП в зависимости от категории рСКФ и альбуминурии KDIGO, проведя, однако, их определенную модификацию [21,22]. Необходимость модификации была обусловлена тем, что исходно абсолютное большинство участников исследования DAPA-СКD относились к категории очень высокого риска по KDIGO, в связи с этим создание дополнительной категории «умеренно-высокого риска» позволило сформировать когорты с относительно сопоставимыми размерами для дальнейшей стратификации.

Категории риска KDIGO в модификации S. Waijer и соавт. (используются далее в этом разделе) и число участников исследования DAPA-CKD, относящихся к каждой них:

- умеренно высокий риск: 619 пациентов (14,4% участ-
 - рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м 2 и А/Кр в моче <30 мг/г (1 пациент) или
 - рСКФ 45-89 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче 30-300 мг/г (213 пациентов) или
 - рСКФ>60 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче >300 мг/г (405 пациентов);
- высокий риск: 1349 пациентов (31,3% участников):
 - рСКФ 30-44 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче 30-300 мг/г (185 пациентов) или
 - рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче >300 мг/г (1164 пациента);
- очень высокий риск: 1758 пациентов (54,3% участников):
- рСКФ<30 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче 30-300 мг/г (46 пациентов) или
- рСКФ<45 мл/мин/1,73 м² и А/Кр в моче >300 мг/г (1712 пациентов).

Частота событий первичной конечной точки была выше у лиц с более низкими исходными показателями рСКФ и более выраженной альбуминурией. Так, в группе плацебо частота событий первичной конечной точки у участников с исходной рСКФ<30 мл/мин/1,73/м2 составила 14,9 (95% ДИ 12,1-18,4) на 100 пациенто-лет наблюдения по сравнению с 5,1% (95% ДИ 4,2–6,2) у пациентов с рСКФ≥45 мл/мин/1,73 м².

Показано, что применение дапаглифлозина сопровождалось снижением риска первичной комбинированной конечной точки (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51-0,72) и вторичных конечных точек согласованно и независимо от принадлежности к модифицированным категориям риска KDIGO.

Также эффективность дапаглифлозина в отношении снижения риска событий первичной комбинированной конечной точки и всех вторичных конечных точек не зависела от наличия или отсутствия СД 2 во всех рассматриваемых категориях риска.

На фоне терапии дапаглифлозином происходило незначительное снижение рСКФ в начале терапии (2 нед), после чего, напротив, применение дапаглифлозина сопровождалось замедлением темпов снижения рСКФ во всех модифицированных категориях риска KDIGO (в среднем на 1,8, 2,1 и 2,7 мл/мин/1,73 м² в год у пациентов категорий умеренно-высокого, высокого и очень высокого риска соответственно).

Терапия дапаглифлозином приводила к снижению ОР событий как первичной, так и всех вторичных конечных точек независимо от принадлежности к подгруппам рСКФ или выраженности альбуминурии (все р взаимодействия >0,10). Однако абсолютные преимущества в отношении первичной конечной точки и вторичной почечной конечной точки были более выражены у пациентов с более выраженной альбуминурией.

Важно, что при этом частота прекращения приема дапаглифлозина и плацебо в связи с нежелательными явлениями, в том числе серьезными, не различалась во всех подгруппах рСКФ, альбуминурии и категорий риска KDIGO (все p взаимодействия >0,20).

Эффекты дапаглифлозина у пациентов с ХБП С4

Прогрессирование терапии ХБП С4 и ниже по определению ставит врача перед необходимостью принятия сложного клинического решения в абсолютном большинстве ситуаций. Это связано не только с коморбидностью пациентов, но и с существенными ограничениями в использовании лекарственных препаратов. Более того, даже прием нефропротективных препаратов часто ограничивается (например, средств, влияющих на РААС, в связи с гиперкалиемией и снижением рСКФ). Применение глифлозинов в этой популяции у пациентов с СД 2 длительное время было ограничено, прежде всего в связи с тем, что по мере снижения рСКФ сахароснижающая эффективность препаратов значительно уменьшается, а кроме того, недостаточными данными по безопасности применения.

G. Chertow и соавт. провели заранее предопределенный анализ эффективности и безопасности применения дапаглифлозина 10 мг у лиц с ХБП С4 с альбуминурией по данным исследования DAPA-CKD (к этой стадии относились 624 - 14% - из 4304 участников) [23]. Из них 293 пациента с ХБП С4 рандомизированы в группу дапаглифлозина и 331 – в группу плацебо. По сравнению с участниками с ХБП С2/3 пациенты с ХБП С4 с меньшей вероятностью имели СД 2 и получали ингибиторы РААС, напротив, с большей вероятностью получали диуретики и имели более высокий показатель соотношения А/Кр в моче. Среди участников с ХБП С4 события первичной конечной точки произошли у 59 (20%) из 293 пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с 87 (26%) из 331 в группе плацебо (ОР 0,73; 95% ДИ 0,53-1,02). Различия в событиях ключевых вторичных точек в группах применения дапаглифлозина по сравнению с плацебо были следующими: для почечной конечной точки – 49 и 73 (ОР 0,71; 95% ДИ 0,49-1,02); госпитализации по поводу СН или ССС - 18 и 24 (ОР 0,83; 95% ДИ 0,45-1,53); смерти от всех причин - 19 и 31 (ОР 0,68; 95% ДИ 0,39-1,21). При сравнении эффектов лечения у больных с ХБП С4 и С2/3 значимых различий не выявлено (р взаимодействия 0,22, 0,13, 0,63 и 0,95 соответственно) для первичной комбинированной конечной точки и 3 вышеупомянутых ключевых вторичных конечных точек.

Заранее запланированный анализ показал, что влияние дапаглифлозина на первичную точку или вторичную почечную конечную точку у лиц с ХБП С4 не зависело от наличия СД 2 или выраженности альбуминурии (соотношение А/Кр в моче >1000 мг/г или ≤1000 мг/г).

Одним из самых важных вопросов для клиницистов является влияние глифлозинов на рСКФ у пациентов с ХБП С4 (рис. 6).

Средний темп снижения рСКФ у участников с исходной ХБП С4 в группе плацебо составил 3,38 мл/мин/1,73/м² в год по сравнению с 2,15 мл/мин/1,73 м² на фоне терапии дапаглифлозином, что соответствует межгрупповой разнице 1,23 мл/мин/1,73 м 2 в год (95% ДИ 0,36–2,09; p=0,005).

При оценке динамики изменения рСКФ в начале лечения (в целом характерного для глифлозинов с учетом механизма действия) в исследовании DAPA-СКD показано, что за первые 2 нед терапии снижение рСКФ было более выраженным у пациентов, принимавших дапаглифлозин, по сравнению с плацебо: в среднем -2,10 и -0,68 мл/мин/ 1,73 м² за 2 нед (p=0,005). Напротив, при длительном (от 2 нед и далее) применении дапаглифлозина в сравнении с плацебо снижение рСК Φ составило в среднем -1,33 и -3,16 мл/мин/1,73 м² в год, что соответствует разнице между группами $1,82 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2 \text{ в год } (95\% \text{ДИ } 0,96-2,68; p<0,0001).$

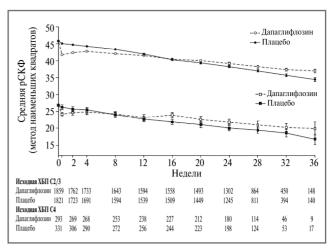


Рис. 6. Динамика показателя рСКФ в исследовании DAPA-CKD у участников с исходными стадиями XБП С4 и C2/3 [23].

Fig. 6. Change in eGFR in the DAPA-CKD study in participants with baseline stage 4 or stage 2/3 of chronic kidney disease [23].

При этом снижение рСКФ за первые 2 нед лечения у лиц с ХБП С4, получавших дапаглифлозин, было менее ярко выражено по сравнению с пациентами с ХБП С 2/3 $(1,42 \text{ по сравнению с } 2,56 \text{ мл/мин/} 1,73 \text{ м}^2 \text{ за 2 нед}).$

Выраженность положительного эффекта дапаглифлозина в отношении замедления снижения рСКФ у пациентов с ХБП С4 и с ХБП С2/3 была сходной - 1,23 по сравнению с $0.89 \text{ мл/мин/}1.73 \text{ м}^2 \text{ в год } (p$ взаимодействия 0.48).

Серьезные нежелательные явления у лиц с ХБП С4 ожидаемо происходили более часто, но среди них серьезные нежелательные явления у принимавших дапаглифлозин происходили численно реже, чем в группе плацебо. Нежелательные явления, связанные с почками, у лиц с исходной ХБП С4 также наблюдались чаще, однако на фоне приема дапаглифлозина не наблюдалось значимого увеличения по сравнению с плацебо ни доли участников с событиями (15 и 13%), ни ОР развития этих событий (OP 1,12, 95% ДИ 0,71–1,77).

Заключение

Таким образом, результаты субанализов исследования DAPA-CKD, ранее продемонстрировавшего снижение на 39% ОР первичной комбинированной конечной точки (снижение рСКФ≥50%, наступление терминальной стадии болезни почек, почечной или ССС) и ряда комбинированных вторичных точек (сочетание снижения рСКФ≥50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти, ССС или госпитализации по поводу СН, а также смерти от любой причины), позволяют в значительной мере ответить на вопросы клиницистов об эффективном и безопасном использовании препарата, исходно позиционировавшегося как сахароснижающий, в широкой популяции пациентов с ХБП различной этиологии, в том числе у пациентов, не имеющих никаких нарушений углеводного обмена.

Раскрытие интересов. М.Ш. Шамхалова, О.Ю. Сухарева, М.В. Шестакова осуществляли чтение лекций и участвовали в экспертных советах компаний «Мерк», «АстраЗенека», «Берингер Ингельхайм», «Астеллас Фарма».

Disclosure of interest. Minara S. Shamkhalova, Olga Yu. Sukhareva and Marina V. Shestakova have given lectures and participated in expert councils of companies "Merk", "AstraZeneka", "Beringer Ingelheim", "Astellas Farma".

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

А/Кр - соотношение альбумин/креатинин в моче

БРА - блокатор рецепторов ангиотензина II

ДИ - доверительный интервал

и $\Lambda\Pi\Phi$ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

ОР - относительный риск

РКИ - рандомизированное клиническое исследование

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД 2 - сахарный диабет 2-го типа

СН - сердечная недостаточность

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССС - сердечно-сосудистая смерть

ХБП – хроническая болезнь почек

DAPA-CKD - Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease

HbA₁₆ – гликированный гемоглобин

AUTEPATYPA/REFERENCES

- 1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(15):1425-35. DOI:10.1056/NEIMoa2004967
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306. DOI:10.1056/NEJMoa1811744
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46. DOI:10.1056/NEIMoa2024816
- 7. Батюшин М.М. Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек: результаты исследования DAPA-CKD. Терапевтический архив. 2021;93(6):713-23 [Batyushin MM. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease: results of the DAPA-CKD study. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(6):713-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.6.200891
- Persson F, Rossing P, Vart P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin by baseline glycemic status: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Diabetes Care. 2021;44(8):1894-7. DOI:10.2337/dc21-0300
- Cannon CP, Perkovic V, Agarwal R, et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease according to baseline HbA, including those with HbA, <7%. Circulation. 2020;141(5):407-10. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044359
- 10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
- 11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure Circulation. baseline diabetes status. 2021;143(4):337-349. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824
- 12. Li J, Neal B, Perkovic V, et al. Mediators of the effects of canagliflozin on kidney protection in patients with type 2 diabetes. Kidney Int. 2020;98(3):769-77. DOI:10.1016/j.kint.2020.04.051
- 13. Packer M. Mechanisms leading to differential hypoxia-inducible factor signaling in the diabetic kidney: modulation by SGLT2 inhibitors and hypoxia mimetics. Am J Kidney Dis. 2021;77(2):280-6. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.04.016

- 14. Eickhoff MK, Dekkers CCJ, Kramers BJ, et al. Effects of dapagliflozin on volume status when added to renin-angiotensin system inhibitors. J Clin Med. 2019;8(6):779-91. DOI:10.3390/jcm8060779
- 15. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):22-31. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30369-7
- 16. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. Diabetes, Obes Metab. 2018;20(8):1988-93. DOI:10.1111/dom.13301
- 17. Woods TC, Satou R, Miyata K, et al. Canagliflozin prevents intrarenal angiotensinogen augmentation and mitigates kidney injury and hypertension in mouse model of type 2 diabetes mellitus. Am J Nephrol. 2019;49(4):331-42. DOI:10.1159/000499597
- 18. Marton A, Kaneko T, Kovalik J-P, et al. Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. Nat Rev Nephrol. 2021;17(1):65-77. DOI:10.1038/s41581-020-00350-x
- 19. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effects of dapagliflozin in patients with kidney disease, with and without heart failure. JACC Hear Fail. 2021;9(11):807-20. DOI:10.1016/j.jchf.2021.06.017
- 20. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease. Circulation. 2021:143(5):438-48. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675
- 21. Waijer SW, Vart P, Cherney DZI, et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. Diabetologia. 2022;65(7):1085-97. DOI:10.1007/s00125-022-05694-6
- 22. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int. 2020;98(4):S1-S115. DOI:10.1016/j.kint.2020.06.019
- 23. Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2021;32(9):2352-61. DOI:10.1681/ASN.2021020167

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.05.2022



BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Социальные и психологические факторы риска снижения приверженности терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

 Δ .В. Трошина^{\boxtimes 1}, Δ .А. Андреев¹, А.В. Фомичева¹, А.Н. Воловченко¹, Б.А. Волель^{1,2}

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

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Аннотация

Неприверженность терапии снижает эффективность терапии фибрилляции предсердий и повышает риск развития тромбоэмболических осложнений. Среди факторов, соучаствующих в ухудшении приверженности терапии, социальные и психологические характеристики пациентов по-прежнему остаются недостаточно изученными. В то же время доступные публикации позволяют сделать вывод о наличии маркеров уязвимости в отношении риска снижения приверженности терапии больных с фибрилляцией предсердий, к которым относятся пожилой возраст, когнитивные нарушения, психоэмоциональные расстройства (в том числе депрессия и тревога) и специфические поведенческие паттерны.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, приверженность терапии, социально-демографические факторы, когнитивные нарушения, депрессия, тревога, личность

Аля шитирования: Трошина Д.В., Андреев Д.А., Фомичева А.В., Воловченко А.Н., Волель Б.А. Социальные и психологические факторы риска снижения приверженности терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Терапевтический архив. 2022;94(10):1197-1203. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201905

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Social and psychological risk factors for decreased adherence among patients with atrial fibrillation

Daria V. Troshina[™]1, Denis A. Andreev¹, Anastasia V. Fomicheva¹, Alexey N. Volovchenko¹, Beatrice A. Volel¹.²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

Adherence has a direct impact on reducing the effectiveness of atrial fibrillation therapy and increasing the risk of thromboembolic events. Among the factors involved in the decrease of adherence, the social and psychological characteristics of patients remain insufficiently studied. At the same time, the available publications allow us to conclude that there are markers of the risk of reduced adherence in patients with atrial fibrillation, which include age, cognitive impairment, psychoemotional disorders (including depression and anxiety) and specific behavioral patterns.

Keywords: atrial fibrillation, adherence, socio-demographic factors, cognitive impairment, depression, anxiety, personality For citation: Troshina DV, Andreev DA, Fomicheva AV, Volovchenko AN, Volel BA. Social and psychological risk factors for decreased adherence among patients with atrial fibrillation. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1197-1203. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201905

Информация об авторах / Information about the authors

[™]Трошина Дарья Викторовна – канд. мед. наук, специалист по научно-методической работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Тел.: +7(905)790-44-00; e-mail: troshina_d_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5046-6699

Андреев Денис Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. клиники кардиологии УКБ №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0276-7374

Фомичева Анастасия Владимировна – аспирант каф. психиатрии и психосоматики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3624-0981

Воловченко Алексей Николаевич – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием клиники кардиологии УКБ №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0923-735X

Волель Беатриса Альбертовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. психиатрии и психосоматики, дир. Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ст. науч. сотр. ФГБНУ НЦПЗ. ORCID: 0000-0003-1667-5355

□ Daria V. Troshina. E-mail: troshina_d_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5046-6699

Denis A. Andreev. ORCID: 0000-0002-0276-7374

Anastasia V. Fomicheva. ORCID: 0000-0003-3624-0981

Alexey N. Volovchenko. ORCID: 0000-0002-0923-735X

Beatrice A. Volel. ORCID: 0000-0003-1667-5355

²Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) - самая распространенная аритмия среди взрослого населения, заболеваемость которой в популяции неуклонно растет с каждым годом [1-3]. Являясь одним из наиболее значимых факторов риска тромбоэмболических осложнений, ФП представляет собой серьезную клиническую и социально-экономическую проблему [4, 5].

Согласно современным клиническим рекомендациям для профилактики тромбоэмболических осложнений больным с ФП показана антикоагулянтная терапия (АКТ) [6]. Предложено использовать прямые оральные антикоагулянты в качестве препаратов выбора при наличии показаний к АКТ. Преимущества прямых оральных антикоагулянтов перед антагонистами витамина К заключаются в наличии фиксированных доз, отсутствии необходимости мониторинга свертывающей системы и значимых межлекарственных и пищевых взаимодействий.

Наиболее серьезным барьером для повышения эффективности АКТ является неоптимальная приверженность [2, 7]. Так, по данным исследователей, снижение приверженности АКТ выявляется более чем у 1/2 пациентов с $\Phi\Pi$ – до 65% [8–10].

Приверженность терапии определяет степень выполнения пациентом рекомендаций врача относительно времени, дозирования и частоты приема лекарственных препаратов1. Основные группы факторов, снижающих приверженность терапии при хронических заболеваниях, в том числе ФП, разделены на ассоциированные с пациентом: социально-демографические, коморбидная патология, психологические, личностные и поведенческие особенности, и ассоциированные с врачом (системой здравоохранения): экономические (стоимость препаратов), подача и доступность информации о приводимом лечении и пр. [11].

Отдельно стоит такой фактор, влияющий на приверженность, как кратность приема антикоагулянта. Как показали исследования для ингибиторов Ха фактора, двукратный прием апиксабана как минимум не хуже по влиянию на приверженность однократного приема ривароксабана. Так, в небольшом проспективном регистре (F. Al-Khalili и соавт., 2015) 97% пациентов, получавших апиксабан, и 96% - ривароксабан, достигли приверженности лечению более 80%. В нескольких ретроспективных изучениях большего объема продемонстрированы сходные данные. Ретроспективный анализ J. Komen и соавт., 2021, включивший более 0,5 млн пациентов из 5 европейских стран, наблюдаемых в течение 5 лет, показал, что приверженность приему и удержание на терапии апиксабана (двукратный прием) и ривароксабана (однократный прием) были высокими и не отличались между собой, в то же время они были ниже при использовании дабигатрана (двукратный прием). Авторы связывают это с развитием нежелательных явлений на дабигатране. Последний обзор, проведенный в США, продемонстрировал похожие результаты: прекращение приема для апиксабана и ривароксабана было 30,4 и 33,4% соответственно (Ray и соавт., 2021).

В настоящем обзоре мы рассмотрим актуальные результаты исследований, посвященных социальным и психологическим факторам риска снижения приверженности АКТ больных с ФП, необходимых для разработки и совершенствования персонализированных подходов к терапии этой сложной когорты пациентов.

Демографические и социальноэкономические факторы

В работах, посвященных изучению факторов, влияющих на ухудшение приверженности терапии у пациентов с хронической соматической патологией, авторы подвергают анализу широкий круг демографических и социально-экономических характеристик, включая пол пациентов, уровень образования и дохода, социальный статус и т.д. Рассмотрим последовательно эти факторы с точки зрения их влияния на приверженность терапии антикоагулянтами v больных с ФП.

Женский пол рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска инсульта и системной тромбоэмболии при $\Phi\Pi^2$ [13]. В этой связи представляется особенно важной оценка влияния пола на степень приверженности АКТ ФП. В крупном исследовании, проведенном в рамках пилотной фазы регистра ФП Европейского офиса наблюдательных программ (EURObservational Research Programme – EORP), выявлено достоверное снижение приверженности АКТ у пациентов пожилого возраста (возраст >75 лет; p=0,0221) женского пола (р<0,0001) [14] (аспекты влияния возраста на приверженность терапии подробно рассмотрены ниже в отдельном разделе). В другой масштабной работе на основе данных национального сердечно-сосудистого регистра США (PINNACLE National Cardiovascular Data Registry) обнаружено, что женщины, страдающие ФП, достоверно реже получают антикоагулянты в сравнении с мужчинами (56,7% против 61,3%; p<0,001) независимо от исходных рисков тромбоэмболических осложнений [15]. Сходные данные о достоверной связи женского пола с неоптимальной терапией ФП получены и в более поздних работах [16]. В то же время некоторые исследователи сообщают об отсутствии значимой связи между женским полом и риском снижения приверженности терапии среди пациентов с ФП. Так, в некоторых работах не выявляются гендерные различия в отношении приверженности АКТ ФП [17]. R. Bartolazzi и соавт. обнаружили, что связь между мужским полом и несоблюдением приема антикоагулянтов у пациентов с ФП в 2,54 раза выше, чем у женщин [18]. Подобную неоднородность результатов можно объяснить значительными различиями выборок в обсуждаемых исследованиях по другим социально-демографическим характеристикам (раса, образование, социальный и трудовой статус и пр.).

Значимыми в аспекте влияния на снижение приверженности терапии антикоагулянтами при ФП, по данным исследователей, являются также низкий уровень образования, отсутствие работы и проживание в одиночестве (отсутствие супруга/партнера) [10, 19, 20]. Все эти факторы могут затруднять понимание и восприятие медицинской информации относительно диагноза ФП и проводимой терапии, а также являться препятствием для регулярного приема препаратов. При этом схожие результаты получены и при изучении факторов ухудшения приверженности терапии для других хронических заболеваний [21].

Таким образом, можно говорить о существовании определенных социальных и демографических маркеров

¹В англоязычной литературе используются термины: 1) «adherence» – приверженность назначениям врача медикаментозного препарата, его дозирования и режима приема; 2) «persistence» – постоянство терапии, соблюдение предписаний по приему препарата в течение всего рекомендованного периода времени [11, 12].

²Женский пол является фактором, повышающим риск тромбоэмболических осложнений, согласно шкале CHA2DS2-VASC (оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий) [13].

повышения риска несоблюдения приема АКТ при ФП, которые необходимо учитывать при оценке рисков проводимой терапии и для повышения ее эффективности.

Пожилой возраст и ассоциированные с ним когнитивные нарушения

Распространенность ФП прогрессивно увеличивается с возрастом: данная аритмия отмечается у 4% лиц в возрасте 60-70 лет, тогда как среди лиц старше 80 лет этот показатель достигает 10-17%, а старше 90 лет - 69,7% [22]. Наряду с ростом заболеваемости с возрастом повышается доля случаев персистирующей и постоянной форм ФП, а также связанных с аритмией тромбоэмболических осложнений [23]. Пожилой возраст ассоциирован с увеличением распространенности сопутствующих ФП заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, каждое из которых ассоциировано с прогрессированием когнитивных нарушений и развитием сосудистой деменции [24].

Известно, что ФП является независимым фактором риска когнитивных нарушений (ухудшение памяти, способности к планированию и организации деятельности и др.), что связывают с такими патогенетическими факторами, как микроэмболия сосудов головного мозга, хроническая церебральная гипоперфузия, капиллярные кровоизлияния в кору головного мозга [25-27].

Приверженность приему АКТ с возрастом снижается, особенно у пациентов с ФП старше 75 лет [28]3. Так, в работе В. Jankowska-Polańska и соавт. выявлена достоверная связь между уровнем приверженности терапии и возрастом пациентов, вошедших в исследуемую выборку. При этом исследуемые с низким уровнем приверженности были значительно старше больных с ФП со средним и высоким уровнями - 76,6±8,7 года против 71,3±6,4 года и 71,1±6,7 года соответственно [8]. Подобные результаты получены и в других исследованиях [17, 29, 30]. При этом отмечено, что помимо возраста независимыми факторами риска ухудшения приверженности терапии выступали и когнитивные нарушения: в группе с низкой приверженностью терапии обнаружено достоверное снижение когнитивных функций в сравнении с группой более высокой приверженности – 22,3±4,2 балла против 27,5±1,7 балла по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination - MMSE) соответственно [8]. Сопоставимые результаты продемонстрированы в исследовании Н. Seong и соавт., проведенном на выборке пациентов с ФП старше 65 лет, в которой доля низкой приверженности терапии составила 50,2%. Подтверждено, что когнитивные нарушения являлись значимым фактором риска снижения приверженности АКТ у больных с ФП – доля наблюдений с когнитивной дисфункцией составила 72,5% в группе с низкой приверженностью, среди больных с более высокой приверженностью терапии когнитивные нарушения обнаружены лишь в 27,5% случаев. При этом отсутствие медицинской грамотности и плохая осведомленность об особенности диагноза ФП и необходимом лечении не обнаружили значимого влияния на приверженность АКТ, что косвенно подтверждает ведущую роль когнитивной дисфункции в несоблюдении предписаний по лечению [10].

Среди нарушений когнитивных функций, напрямую ассоциированных с ухудшением приверженности терапии при ФП, следует выделить нарушения памяти, приводящие к пропуску приема препаратов либо, напротив, их избыточному приему, а также сложности в понимании инструкций по приему медикаментов, планировании режима приема и его соблюдения [32].

Следует отметить, что дизайн исследований, неоднородность изучаемой выборки, методы оценки когнитивного статуса и приверженности могут оказывать влияние на полученные результаты.

Таким образом, у пожилых пациентов с ФП создается порочный круг, в результате которого на фоне прогрессирования аритмии (от пароксизмальной к постоянной формам) и наличия сопутствующей кардиальной и экстракардиальной патологии неуклонно нарастают когнитивные нарушения, которые, в свою очередь, могут оказывать негативное влияние на приверженность терапии и, следовательно, на эффективность тромбопрофилактики при ФП. Несмотря на сохранение некоторой неопределенности в отношении степени влияния когнитивной дисфункции на приверженность АКТ, представляется несомненной необходимость предупреждения, выявления и коррекции когнитивных нарушений при ФП. В частности, рекомендуется проведение первичной оценки когнитивного статуса пациентов с ФП до начала АКТ и на всем протяжении лечения, в особенности у пациентов старшей возрастной группы.

Психоэмоциональные расстройства

Распространенность психоэмоциональных расстройств среди пациентов с ФП значительна и по некоторым данным превышает 30% [33]. При этом к наиболее распространенным среди пациентов с ФП относятся депрессивные (до 38%) и тревожные (до 35%) нарушения, а также тяжелые психические расстройства (шизофрения, биполярное аффективное расстройство) – до 15–18% [34–36].

Ассоциация тяжелых психических расстройств, коморбидных ФП, с дезадаптивным характером поведения больных и снижением приверженности терапии не вызывает сомнения [37, 38]. В то же время ответ на вопрос, являются ли наиболее распространенные в этой когорте больных депрессивные и тревожные расстройства факторами риска снижения приверженности терапии, остается не столь однозначным. Обобщенные данные литературы представлены в **табл. 1**.

Депрессивные расстройства. Депрессия и ассоциированные с ней подавленность, пессимистическая оценка собственного состояния и прогноза аритмии вне зависимости от объективного соматического статуса, снижение мотивации к соблюдению врачебных предписаний могут являться значимыми факторами снижения приверженности терапии у пациентов с ФП. Достаточно давно установлено, что пациенты, страдающие депрессивными расстройствами, чаще выбывают из программ по реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний по собственному желанию, не завершая предписанный курс [39]. При ФП доля находящихся на АКТ среди депрессивных пациентов оказывается значимо ниже, эти пациенты склонны позже начинать прием АКТ после назначения лечения [40].

Большая часть работ, посвященных изучению влияния депрессии на приверженность терапии у больных с $\Phi\Pi$, демонстрирует наличие такой связи [30, 41]. В то же время отмечено, что редукция депрессивных нарушений у пациентов кардиологического профиля, в том числе с ФП,

^зНеобходимо отметить, что, по данным ряда исследований, относительно молодой возраст пациентов с ФП (<60 лет) негативно влияет на стойкость приема терапии (persistence) [31].

Таблица 1. Сводные данные исследований влияния депрессии и тревоги на приверженность АКТ у больных с ФП Table 1. Summary of studies of the effect of depression and anxiety on adherence to anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation

Исследование, год, число пациентов	Инструменты оценки приверженности терапии, депрессии и/или тревоги	Депрессивные расстройства	Тревожные расстройства
[30], 2018, 2 738	Шкала Мориски–Грина (Morisky 8-Item Medication Adherence Questionnaire)	Достоверная связь со снижением приверженности (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,47–2,57; <i>p</i> <0,001)	_
[43], 2017, 378	Модифицированная шкала оценки приверженности терапии – Siegal scale; Опросник PHQ-9 (Patient Health Questionnaire)	Отсутствие достоверной связи депрессии с низкой приверженностью терапии	-
[46], 2018, 99	Шкала Мориски-Грина; Краткий опросник восприятия болезни ВІРО (Brief illness perception questionnaire emotional response score)	-	Достоверная связь реактивных тревожных состояний с ухудшением приверженности терапии (ОШ 1,235,95% ДИ $1,015-1,527;p=0,035$)
[41], 2019, 12 159	Адаптированный опросник приверженности терапии (3 вопроса). Информация о депрессии в анамнезе получена из электронных медицинских карт	Достоверная связь с низкой приверженностью терапии $(p=0,004)$	-
[44], 2020, 118	Шкала Мориски–Грина (Morisky 8-Item Medication Adherence Questionnaire); Опросник PHQ-8	Отсутствие достоверной связи депрессии с низкой приверженностью терапии	-
[45], 2022, 74 222	Приверженность терапии – Medication possession ratio (MPR). Диагноз устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10	Нет достоверной связи с приверженностью терапии	Достоверная связь тревожного расстройства с повышением приверженности терапии (ОШ 1,08, ДИ 0,96–1,21)

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

коррелирует с повышением приверженности терапии и соблюдением рекомендаций по профилактике осложнений согласно самоопросникам [42].

Однако существует и полярная точка зрения, согласно которой депрессия не является значимым фактором риска низкой приверженности терапии у больных с ФП [43, 44]. Так, результаты работы, в которой авторы оценивали влияние на приверженность АКТ различных психоэмоциональных нарушений (депрессия, биполярное аффективное расстройство, тревожное расстройство и шизофрения), демонстрируют отсутствие достоверной связи между депрессией и ухудшением приверженности терапии [45].

Противоречивость доступных по рассматриваемой проблеме данных, по всей видимости, связана с неоднородностью методов оценки как приверженности, так и собственно депрессивных расстройств, а именно включением в исследование лиц с тяжелой депрессией и субдепрессивными состояниями. Имеют значение и применяемые психодиагностические инструменты.

Тревожные расстройства. Известно, что одним из факторов, влияющих на снижение приверженности, является беспокойство о побочных эффектах проводимой терапии и опасения развития кровотечения. Немаловажно и характерное для тревожных расстройств избегающее поведение [9]. Исходя из этого следует ожидать ухудшения приверженности АКТ при тревожном состоянии, что действительно обнаружено в ряде исследований [46]. В то же время опубликованы данные о значимом положительном влиянии тревожной симптоматики на улучшение приверженности терапии при ФП [45]. Это объясняется тем, что у

ряда пациентов с ФП главным мотивирующим фактором приверженности является снижение риска инсульта. Так, для 47% больных главным аргументом для начала АКТ являлась профилактика инсульта, для 15% – сниженный риск крупных кровотечений, для 8% - режим дозирования, для 7% - доступность антидота, для 6% - необходимость диеты, для 5% – связь приема препарата с пищей [47].

Однако ограниченное число публикаций по обсуждаемой проблеме в сочетании с методологическими особенностями доступных исследований, сопоставимых с отмеченными ранее для депрессивных расстройств, не позволяют сделать однозначный вывод о роли тревожных нарушений в снижении приверженности АКТ при ФП.

Личностные особенности и поведенческие паттерны

Личностные особенности. Несмотря на крайнюю ограниченность числа исследований, направленных непосредственно на верификацию личностного профиля, ответственного за снижение приверженности терапии при ФП, имеющиеся данные позволяют утверждать наличие таких особенностей. При этом наиболее актуальными в отношении влияния на снижение приверженности терапии больных с ФП являются личностные характеристики, определяющие восприятие проявлений ФП, а также обусловливающие отношение к заболеванию.

Среди типов отношения к болезни, ассоциированных с несоблюдением рекомендаций при ФП, выявляются эргопатический (со стремлением компенсировать симптомы заболевания активным образом жизни, деятельностью, преуменьшением значимости проявлений аритмии) и сенситивный (с высокой чувствительностью в отношении внешних раздражителей, склонностью избегать демонстрации наличия болезни окружающим) типы личностного реагирования [48]. У этой группы пациентов присутствует общий тревожный фон с преобладанием эмоциональной нестабильности, истощаемости и раздражительности. В отдельных работах демонстрируется связь снижения приверженности терапии у больных с ФП с такими личностными чертами, как гнев, тревожность и враждебность [46].

Наиболее неблагоприятным с точки зрения снижения приверженности АКТ является патологическое поведение в болезни (стремление к самолечению, терапия средствами нетрадиционной медицины, а также проявления аутоагрессивного поведения, направленного на субъективное улучшение состояния), характерное для клинически очерченных расстройств личности - шизоидного, шизотипического, обсессивно-компульсивного и др. [49]. Так, пациенты с ФП и коморбидными расстройствами личности склонны не только недооценивать опасность приступов аритмии, но и игнорировать, а в некоторых случаях «преодолевать» неприятные ощущения физической нагрузкой или различными небезопасными приемами (массаж, удары в область сердца и пр.) в сочетании с отказом от рекомендованной врачом терапии в пользу собственных методов лечения.

Поведенческие паттерны. Среди паттернов поведения, оказывающих негативное влияние на приверженность в широком смысле этого термина, традиционно рассматриваются употребление никотина, алкоголя и наркотических веществ, а также низкая физическая активность. Указанные факторы могут как оказывать прямое действие на снижение приверженности терапии у больных с ФП, так и играть опосредованную роль за счет ухудшения соматического состояния, присоединения коморбидных психических нарушений и ухудшения качества сна [41]. Тем не менее в настоящее время только употребление алкоголя рассматривается как фактор низкой приверженности АКТ [45].

Следует отметить, что ФП нередко протекает бессимптомно или малосимптомно, т.е. больные не могут соотнести заключение кардиолога о наличии нарушений ритма сердца с сохранением комфортного самочувствия [41]. Соответственно, некоторая доля лиц с ФП могут не осознавать опасности несоблюдения медицинских рекомендаций, в том числе отказа от приема медикаментозной терапии.

Таким образом, соучастие специфических личностных и поведенческих характеристик в снижении приверженности терапии у больных с ФП требует более системного изучения.

Заключение

Завершая обзор научных публикаций по изучаемой проблеме, необходимо отметить следующее.

Приверженность терапии у больных с ФП является одним из важнейших факторов, влияющих на эффективность лечебного процесса и исхода заболевания. В свою очередь, отсутствие эффективной терапии и профилактики ФП становится причиной возникновения тромбоэмболических осложнений, лежащих в основе ухудшения когнитивного статуса больных, присоединения сопутствующих соматических и психических нарушений. Таким образом, недооценка рисков снижения приверженности АКТ, негативно отражающаяся на эффективности лечения аритмии, формирует порочный круг, в результате которого неуклонно ухудшается как соматический статус больного и прогноз ФП, так и его психоэмоциональное состояние.

Число доступных публикаций, посвященных изучению влияния на приверженность терапии у пациентов с ФП психологических факторов (психических расстройств, личностных и поведенческих паттернов), значительно уступает количеству работ, мишенью которых являются соматические коморбидности и сопряженные с ними факторы (инсульт и другие эмболические события, сахарный диабет и пр.). Данное обстоятельство в сочетании с разрозненностью методологических подходов к оценке тех или иных психоэмоциональных факторов не позволяет сделать окончательные выводы относительно влияния этих параметров на снижение приверженности терапии. Соответственно, вклад социальных и психологических факторов риска в нарушение приверженности терапии антикоагулянтами у больных с ФП требует дальнейшего уточнения.

Тем не менее доступные к настоящему моменту сообщения дают представление о наиболее уязвимых в отношении снижения приверженности АКТ ФП группах пациентов и их социально-психологических характеристиках. Так, представляется необходимой первичная диагностика (с последующим контролем на протяжении приема терапии) пациентов с верифицированным диагнозом ФП (при наличии показаний для назначения антикоагулянтов) в отношении когнитивных нарушений различной тяжести (в особенности пациентов старшей возрастной группы >75 лет), а также психоэмоциональных расстройств депрессивного и тревожного спектра и оценка личностного профиля (выявление тревожности, сенситивности, диагностика расстройств личности) с выявлением дезадаптивных поведенческих паттернов.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АКТ - антикоагулянтная терапия

 $\Phi\Pi$ – фибрилляция предсердий

AUTEPATYPA/REFERENCES

- Chugh S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
- Dai H, Zhang Q, Much A, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021;7(6):574-82. DOI:10.1093/ehjqcco/qcaa061
- Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. Кардиология. 2022;62(4):12-9 [Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova NG, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF Study. Kardiologiia. 2022;62(4):12-9 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2022.4.n1997
- Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Ан Г.В. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2018;58(10):45-52 [Belenkov YuN, Shakaryants GA, Khabarova NV, An GV. Anticoagulant Therapy in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. Kardiologiia. 2018;58(10):45-52 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2018.10.10177
- 5. Бокерия Л.А., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П., и др. Фибрилляция предсердий, дилатация левых камер сердца: пусковые механизмы развития когнитивных нарушений у кардиологических пациентов. Креативная кардиология. 2015;9(1):38-45 [Bockeria LA, Polunina AG, Lefterova NF, et al. Atrium fibrillation and enlargement of left heart chambers: pathological mechanisms of cognitive dysfunction in cardiologic patients. Creative Cardiology. 2015;9(1):38-45 (in Russian)]. DOI:10.15275/kreatkard.2015.01.04
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации, 2017. Режим доступа: https://racvs.ru/clinic/files/2017/ Atrial-Fibrillation.pdf. Ссылка активна на 26.09.2022 [Diagnostika i lechenie fibrilliatsii predserdii. Klinicheskie rekomendatsii, 2017. Available at: https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf. Accessed: 26.09.2022 (in Russian)].
- Salmasi S, Loewen P, Tandun R, et al. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis of observational studies. BMJ Open. 2020;10(4):e034778. DOI:10.1136/bmjopen-2019-034778
- Jankowska-Polańska B, Lomper K, Alberska L, et al. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. J Geriatr Cardiol. 2016;13(7):559. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.006
- Obamiro K, Chalmers L, Lee K, et al. Adherence to oral anticoagulants in atrial fibrillation: An Australian survey. Cardiovasc Pharm Ther. 2018;23:337-43. DOI:10.1177/1074248418770201
- Seong H, Lee K, Kim B, Son Y. Cognitive impairment is independently associated with non-adherence to antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2698. DOI:10.3390/ijerph16152698
- 11. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2017;117(02):209-18. DOI:10.1160/TH16-10-0757
- 12. Cramer J, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-7. DOI:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
- Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, et al. Risk of ischemic stroke and utility of CHA2DS2-VASc score in women and men with atrial fibrillation. Clin Cardiol. 2019;42(10):1003-9. DOI:10.1002/clc.23257
- 14. Lip G, Laroche C, Popescu M, et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. EP Europace. 2015;17(12):1777-86. DOI:10.1093/europace/euv269
- Thompson L, Maddox T, Lei L, et al. Sex differences in the use of oral anticoagulants for atrial fibrillation: a report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR*) PINNACLE Registry. J Am Heart Assoc. 2017;6(7):e005801. DOI:10.1161/JAHA.117.005801
- 16. Eckman M, Wise R, Leonard A, et al. Racial and sex differences in optimizing anticoagulation therapy for patients with atrial fibrillation.

- American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. 2022;18:100170. DOI:10.1016/j.ahjo.2022.100170
- Charlton A, Vidal X, Sabaté M, et al. Factors associated with primary nonadherence to newly initiated direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Specy Pharm*. 2021;27(9):1210-20. DOI:10.18553/jmcp.2021.27.9.1210
- 18. Bartolazzi F, Ribeiro A, de Sousa W, et al. Relationship of health literacy and adherence to oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional study. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(4):1074-80. DOI:10.1007/s11239-021-02432-4
- Ferguson C, Inglis S, Newton P, et al. Barriers and enablers to adherence to anticoagulation in heart failure with atrial fibrillation: patient and provider perspectives. J Clin Nurs. 2017;26(23-24):4325-34. DOI:10.1111/jocn.13759
- Cabellos-Garcia A, Martinez-Sabater A, Castro-Sanchez E, et al. Relation between health literacy, self-care and adherence to treatment with oral anticoagulants in adults: a narrative systematic review. BMC Public Health. 2018;18(1):1-12. DOI:10.1186/s12889-018-6070-9
- Lemstra M, Nwankwo C, Bird Y, Moraros J. Primary nonadherence to chronic disease medications: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:721. DOI:10.2147/PPA.S161151
- 22. Mandalenakis Z, Von Koch L, Eriksson H, et al. The risk of atrial fibrillation in the general male population: a lifetime follow-up of 50-year-old men. *Europace*. 2015;17(7):1018-22. DOI:10.1093/europace/euv036
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012;33(12):1500-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehr488
- LaMori J, Mody S, Gross H, et al. Burden of comorbidities among patients with atrial fibrillation. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2013;7(2):53-62. DOI:10.1177/17539447124641
- 25. Деменко Т.Н., Чумакова Г.А., Чугунова Ю.В. Особенности когнитивной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий. Анналы аритмологии. 2015;12(4):215-24 [Demenko TN, Chumakova GA, Chugunova YV. Features of cognitive function in patients with atrial fibrillation. Annaly aritmologii. 2015;12(4):215-24 (in Russian)]. DOI:10.15275/annaritmol.2015.4.3
- Rohde D, Merriman N, Doyle F, et al. Does cognitive impairment impact adherence? A systematic review and meta-analysis of the association between cognitive impairment and medication non-adherence in stroke. *PloS One*. 2017;12(12):e0189339. DOI:10.1371/journal.pone.0189339
- 27. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Федорова Д.Н. Когнитивная дисфункция на фоне фибрилляции предсердий: клинико-патогенетические ассоциации, диагностика и профилактика, аспекты применения антикоагулянтной терапии. Кардиология. 2019;59(10):66-77 [Kobalava ZD, Lazarev PV, Fedorova DN. Cognitive Dysfunction at the Background of Atrial Fibrillation: Clinical-Pathological Aspects, Diagnostics and Prevention, Issues of the Use of the Application of Anticoagulant Therapy. Kardiologiia. 2019;59(10):66-77 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.10.n612
- 28. Gallagher A, Rietbrock S, Plumb J, Van Staa T. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemostas*. 2008;6(9):1500-6. DOI:10.1111/j.1538-7836.2008.03059.x
- Castellucci L, Shaw J, van der Salm K, et al. Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thrombosis Res.* 2015;136(4):727-31. DOI:10.1016/j.thromres.2015.07.007
- Emren S, Şenöz O, Bilgin M, et al. Drug adherence in patients with nonvalvular atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24(3):525-31. DOI:10.1177/1076029617693940
- 31. Zielinski G, van Rein N, Teichert M, et al. Persistence of oral anticoagulant treatment for atrial fibrillation in the Netherlands: a surveillance study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(1):141-53. DOI:10.1002/rth2.12261
- Smith D, Lovell J, Weller C, et al. A systematic review of medication nonadherence in persons with dementia or cognitive impairment. *PloS One*. 2017;12(2):e0170651. DOI:10.1371/journal.pone.0170651

- 33. Patel D, McConkey N, Sohaney R, et al. A systematic review of depression and anxiety in patients with atrial fibrillation: the mind-heart link. Cardiovasc Psychiatry Neurol. 2013;2013:159850. DOI:10.1155/2013/159850
- 34. Polikandrioti M, Koutelekos I, Vasilopoulos G, et al. Anxiety and depression in patients with permanent atrial fibrillation: prevalence and associated factors. Cardiol Res Pract. 2018;2018:7408129. DOI:10.1155/2018/7408129
- 35. Søgaard M, Skjøth F, Kjældgaard J, et al. Atrial fibrillation in patients with severe mental disorders and the risk of stroke, fatal thromboembolic events and bleeding: a nationwide cohort study. BMJ Open. 2017;7(12):e018209. DOI:10.1136/bmjopen-2017-018209
- 36. Wu M, Shen L, Wang Q, et al. Anxiety and Depression Prevalence and Risk Factors Among Patients With Cardiovascular Diseases in Post-COVID-19 China. Front Public Health. 2022;9:758874. DOI:10.3389/fpubh.2021.758874
- 37. Walker E, McGee R, Druss B. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review JAMAPsychiatry. 2015;72(4):334-41. meta-analysis. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2014.2502
- 38. Jayatilleke N, Hayes R, Dutta R, et al. Contributions of specific causes of death to lost life expectancy in severe mental illness. Eur Psychiatry. 2017;43:109-15. DOI:10.1016/j.eurpsy.2017.02.487
- 39. McGrady A, McGinnis R, Badenhop D, et al. Effects of depression and anxiety on adherence to cardiac rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil Prevn. 2009;29(6):358-64. DOI:10.1097/HCR.0b013e3181be7a8f
- 40. Fenger-Grøn M, Vestergaard C, Frost L, et al. Depression and uptake of oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide cohort study. Medical Care. 2020;58(3):216-24. DOI:10.1097/MLR.0000000000001268
- 41. Reading S, Black M, Singer D, et al. Risk factors for medication nonadherence among atrial fibrillation patients. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):38. DOI:10.1186/s12872-019-1019-1
- 42. Bauer LK, Caro MA, Beach SR, et al. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and health

- behaviors in recently hospitalized cardiac patients. Am J Cardiol. 2012;109(9):1266-71. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.12.017
- 43. Suzuki T, Shiga T, Omori H, et al. Adherence to medication and characteristics of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. J Cardiol. 2017;70(3):238-43. DOI:10.1016/j.jjcc.2016.11.009
- 44. Taylor E, O'Neill M, Hughes L, et al. Examining adherence to medication in patients with atrial fibrillation: the role of medication beliefs, attitudes, and depression. J Cardiovasc Nurs. 2020;35(4):337-46. DOI:10.1097/JCN.00000000000000650
- 45. Teppo K, Jaakkola J, Airaksinen K, et al. Mental Health Conditions and Nonpersistence of Direct Oral Anticoagulant Use in Patients With Incident Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2022;11(6):e024119. DOI:10.1161/JAHA.121.024119
- 46. Miyazaki M, Nakashima A, Nakamura Y, et al. Association between medication adherence and illness perceptions in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants: an observational cross-sectional pilot study. PloS One. 2018;13(9):e0204814. DOI:10.1371/journal.pone.0204814
- 47. Lane D, Meyerhoff J, Rohner U, Lip G. Patients' perceptions of atrial fibrillation, stroke risk, and oral anticoagulation treatment: Open. international survev. TH2018;2(03):e233-41. DOI:10.1055/s-0038-1666803
- 48. Алёхин А.Н., Трифонова Е.А., Лебедев Д.С., и др. Психологические проблемы в аритмологии (на модели фибрилляции предсердий). Вестник аритмологии. 2011;63:45-54 [Alekhin AN, Trifonova EA, Lebedev DS, et al. Psuchological problems in arrhythmology (on a model of atrial fibrillation). Vestnik aritmologii. 2011;63:45-54 (in Russian)].
- 49. Streur M, Ratcliffe SJ, Callans D, et al. Atrial fibrillation symptom clusters and associated clinical characteristics and outcomes: A cross-sectional secondary data analysis. Eur J Cardiovasc Nurs. 2018;17(8):707-16. DOI:10.1177/1474515118778445

Статья поступила в редакцию/The article received: 27.09.2022



ТЕКЦИЯ ЛЕКЦИЯ

Новые возможности антитромботической терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа и стабильной ишемической болезнью сердца с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений: исследования THEMIS, THEMIS-ЧКВ

В.Ю. Калашников[™], М.С. Мичурова

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

Аннотация

Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ишемической болезнью сердца (ИБС) относятся к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При наличии коронарного атеросклероза СД повышает риск развития ишемических событий в 2–4 раза. Усиление антитромботической терапии, по-видимому, имеет преимущество у больных СД с предшествующим инфарктом миокарда, однако распространяется ли это преимущество на пациентов с СД и стабильной ИБС, без перенесенного инфаркта миокарда, оставалось до недавнего времени спорным вопросом. Добавление тикагрелора к монотерапии ацетилсалициловой кислотой позволяет снизить риск больших сердечно-сосудистых событий среди пациентов с СД 2-го типа и стабильной ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, с высоким риском ишемических осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые осложнения, тикагрелор **Для шитирования:** Калашников В.Ю., Мичурова М.С. Новые возможности антитромботической терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа и стабильной ишемической болезнью сердца с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений: исследования THEMIS, THEMIS-ЧКВ. Терапевтический архив. 2022;94(10):1204–1210. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201911 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

LECTURE

New opportunities of antithrombotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary heart disease for reducing the cardiovascular risk and cardiovascular complications: THEMIS, THEMIS-PCI trials

Victor Iu. Kalashnikov[™], Marina S. Michurova

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Patients with diabetes mellitus (DM) and coronary heart disease belong to a group with a very high risk of developing cardiovascular disease. In patients with coronary atherosclerosis, DM increases the risk of ischemic events by 2–4 times. Apparently, increased antithrombotic therapy has an advantage in patients with DM who have had myocardial infarction. However, until recently it was not clear there is such an advantage in patients with DM and stable coronary artery disease without prior myocardial infarction. The addition of ticagrelol to monotherapy of acetylsalicylic acid reduces the risk of major cardiovascular events in patients with type 2 DM and stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention, if patients have a high risk of ischemic events.

Keywords: diabetes mellitus, coronary artery disease, cardiovascular complications, ticagrelor

For citation: Kalashnikov Vlu, Michurova MS. New opportunities of antithrombotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary heart disease for reducing the cardiovascular risk and cardiovascular complications: THEMIS, THEMIS-PCI trials. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1204–1210. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201911

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД 2) является мощным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС). При наличии коронарного атеросклероза СД повышает риск развития ишемических событий в 2–4 раза. СД увеличивает сердечно-сосудистый риск не только у лиц с предшествующими ишемическими событиями, но и у пациентов со стабильной ИБС. Одной из причин, повышающих вероятность неблагоприятных острых событий, является

тромбоз, обусловленный повышенной агрегацией тромбоцитов. Двойная антитромбоцитарная терапия (ATT) снижает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе. Усиление ATT, по-видимому, имеет преимущество у больных СД с предшествующим инфарктом миокарда (ИМ), однако распространяется ли это преимущество на пациентов с СД и стабильной ИБС, без перенесенного ИМ, оставалось до

Информация об авторах / Information about the authors

[™]Калашников Виктор Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. кардиологии и сосудистой хирургии. Тел.: +7(916)628-22-94; e-mail: victor9368@gmail.com;

ORCID: 0000-0001-5573-0754

Мичурова Марина Сергеевна – науч. сотр., врач-кардиолог, эндокринолог отд-ния кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии. E-mail: M.michurova@yandex.ru;

ORCID: 0000-0003-1495-5847

[™]Victor Iu. Kalashnikov. E-mail: victor9368@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-5573-0754

Marina S. Michurova. E-mail: M.michurova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1495-5847

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследованиях THEMIS, THEMIS-ЧКВ

Table 1. Patient Profile in THEMIS Studies

	THEMIS		ТНЕМІS-ЧКВ	
Характеристика	тикагрелор (<i>n</i> =9619)	плацебо (n=9601)	тикагрелор (<i>n</i> =5558)	плацебо (n=5596)
Возраст, лет	66,0 (61,0-72,0)	66,0 (61,0-72,0)	66,0 (61,0-72,0)	66,0 (61,0-72,0)
Женский пол, n (%)	3043 (31,6)	2988 (31,1)	1720 (30,9)	1716 (30,7)
ИМТ, $\kappa \Gamma / M^2$	29,0 (26,1-32,6)	29,1 (26,0-32,8)	28,9 (26,0-32,4)	28,7 (25,8-32,5)
Курение, n (%)	11,0	10,8	12,1	11,8
Европеоидная раса, n (%)	6838 (71,1)	6858 (71,4)	3782 (68,0)	3779 (67,5)
	Лекарственн	ная терапия		
ACK, n (%)	9556 (99,3)	9548 (99,4)	5519 (99,3)	5565 (99,4)
Доза, мг	100,0 (80,0-100,0)	100,0 (80,0-100,0)	-	-
Статины, n (%)	8629 (89,7)	8637 (90,0)	5028 (90,5)	5079 (90,8)
Ингибиторы АПФ/сартаны, n (%)	7558 (78,6)	7556 (78,7)	4357 (78,4)	4391 (78,5)
Инсулин, <i>n</i> (%)	2798 (29,1)	2710 (28,2)	1541 (27,7)	1495 (26,7)
Сахароснижающие препараты, n (%)	9586 (99,7)	9571 (99,7)	_	_

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

недавнего времени спорным вопросом. В проспективном рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании THEMIS (The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in DiabEtes Mellitus patients Intervention Study) оценивалось влияние тикагрелора по сравнению с плацебо в дополнение к низкой дозе ацетилсалициловой кислоты - АСК (75-150 мг) на сердечно-сосудистые исходы при СД 2 [1]. В сентябре 2019 г. на ежегодном конгрессе Европейского общества кардиологов в Париже представлены результаты исследований THEMIS и THEMIS-ЧКВ. Результаты исследования THEMIS опубликованы в журнале New England Journal of Medicine, а результаты подгруппового анализа THEMIS-ЧКВ - в журнале The Lancet.

Тикагрелор является пероральным селективным и обратимым антагонистом Р2Ү12-рецепторов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов, непосредственно влияющих на развитие тромботических осложнений атеросклероза. Ингибирование функций тромбоцитов снижает риск развития атеротромботических событий и, соответственно, таких сердечно-сосудистых явлений, как сердечно-сосудистая смерть (ССС), ИМ или инсульт. Ранее показано, что тикагрелор в дозе 90 мг в составе двойной АТТ с АСК существенно снижает риск больших сердечно-сосудистых событий – ИМ, инсульта, ССС по сравнению с клопидогрелом в течение года после ОКС и в дозе 60 мг - по сравнению с монотерапией АСК при назначении через год после ИМ при высоком ишемическом риске [2].

Дизайн исследования THEMIS

Исследование проводилось в 42 странах Северной Америки, Южной Америки, Азии, Африки, Австралии и Европы в период с 10 февраля 2014 г. по 24 мая 2016 г. В общей сложности рандомизированы 19 220 пациентов (31,4% женщин) из 1315 медицинских учреждений. В исследование вошли пациенты в возрасте 50 лет и старше, имеющие стабильную ИБС и СД 2. Основные характеристики и анамнез пациентов представлены в табл. 1, 2. Наличие стабильной ИБС определялось одним из следующих критериев: перенесенное ранее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование или наличие ангиографического стеноза не менее 50% по крайней мере в одной коронарной артерии (КА). Пациенты с диагностированным СД 2 получали сахароснижающую терапию не менее 6 мес (средняя продолжительность - 10 лет). Не включались пациенты с перенесенным ИМ или инсультом, а также больные, получающие двойную антиагрегантную терапию (ААТ). Дополнительными критериями исключения явились: применение сильных ингибиторов СҮРЗА4 (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин, нефазодон, ритонавир, саквинавир, нелфинавир, индинавир, атазанавир) или субстратов СҮРЗА4 с узким терапевтическим диапазоном (хинидин, симвастатин >40 мг/сут или ловастатин >40 мг в день), потребность в приеме пероральных антикоагулянтов или низкомолекулярного гепарина, диагностированные геморрагический диатез или гипокоагуляционное состояние, неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление - АД≥180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД≥100 мм рт. ст.), внутричерепное кровоизлияние в анамнезе любой давности, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) в течение 6 мес до рандомизации, большое хирургическое вмешательство в течение 30 дней до рандомизации, повышенный риск брадикардии в отсутствие имплантированного искусственного водителя ритма, тяжелое заболевание печени или почечная недостаточность, требующая проведения диализа.

Все больные, включенные в исследование, получали АСК в дозе 75-150 мг/сут при отсутствии противопоказаний и непереносимости.

Случайным образом больные распределены в соотношении 1:1 на 2 группы: получавшие тикагрелор 90 мг 2 раза в день и получавшие плацебо тикагрелора 2 раза в день (9619 в группе тикагрелора и 9601 в группе плацебо); рис. 1. Длительность наблюдения составила в среднем 39,9 мес, максимум 57 мес, продолжительность определялась наступлением событий первичной конечной точки.

Данные о жизненном статусе каждого обследованного были доступны для 99,9% пациентов в конце исследования,

Таблица 2. Анамнез заболевания пациентов в исследованиях THEMIS, THEMIS-ЧКВ

Table 2. Patient History in THEMIS Studies

	THEMIS		THEMIS-ЧКВ		
Анамнез	тикагрелор (n=9619)	плацебо (n=9601)	тикагрелор (<i>n</i> =5558)	плацебо (n=5596)	
Артериальная гипертония, n (%)	8909 (92,6)	8867 (92,4)	5127 (92,2)	5136 (91,8)	
Дислипидемия, n (%)	8386 (87,2)	8367 (87,1)	4922 (88,6)	4967 (88,8)	
Стенокардия, n (%)	5444 (56,6)	5357 (55,8)	3316 (59,7)	3290 (58,8)	
Многососудистое поражение, n (%)	5951 (61,9)	5984 (62,3)	3108 (55,9)	3202 (57,2)	
Реваскуляризация миокарда, n (%)	7678 (79,8)	7667 (79,9)	5558 (100)	5596 (100)	
ЧКВ, n (%)	5558 (57,8)	5596 (58,3)	5558 (100)	5596 (100)	
Время от последнего ЧКВ, лет	3,3 (1,5-6,7)	3,3 (1,5-6,6)	3,3 (1,5-6,7)	3,3 (1,5-6,6)	
KIII, n (%)	2120 (22,0)	2071 (21,6)	-	-	
ЧКВ и КШ, <i>n</i> (%)	676 (7,0)	670 (7,0)	676 (12,2)	670 (12,0)	
Время от последнего KIII, лет	4,4 (1,6-9,2)	4,1 (1,5-9,3)	6,7 (2,3–13,0)	6,7 (2,8–12,6)	
Нет, n (%)	1941 (20,2)	1934 (20,1)	-	-	
	<i>Другие сосудистые заболевания</i>				
Заболевания периферических артерий, n (%)	827 (8,6)	860 (9,0)	443 (8,0)	462 (8,3)	
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	1268 (13,2)	1311 (13,7)	649 (11,7)	690 (12,3)	
	Анамнез СД				
Длительность, лет	10,0 (5,0-16,0)	10,0 (5,0–16,0)	10,2 (5,1–16,0)	10,0 (5,0–16,0)	
Осложнения, n (%)	2480 (25,8)	2430 (25,3)	1390 (25,0)	1344 (24,0)	
HbA _{1c} , %	7,1 (6,4–8,1)	7,1 (6,4–8,1)	7,1 (6,4–8,1)	7,1 (6,4–8,0)	
рСКФ по MDRD (мл/мин/1,73 м²)	75,1 (60,5–89,8)	75,0 (60,6–89,5)	75,7 (61,1–90,2)	75,4 (60,7–90,1)	

Примечание: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; здесь и далее на рис. 1: КШ – коронарное шунтирование.

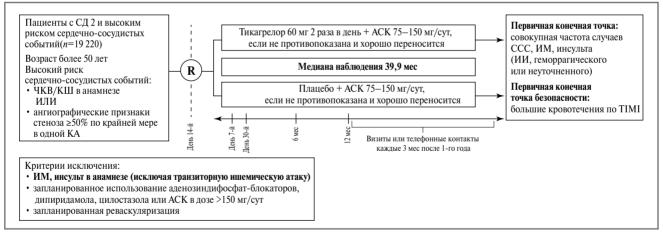


Рис. 1. Дизайн исследования THEMIS.

Fig. 1. THEMIS Research Design.

отсутствовали у 21 пациента (13 в группе тикагрелора и 8 в группе плацебо); 10 пациентов были потеряны для наблюдения, 11 пациентов отозвали согласие на исследование.

В начале исследования все пациенты в группе тикагрелора принимали 90 мг тикагрелора 2 раза в день. Примерно через год (с мая 2015 г.) доза тигагрелора изменена на 60 мг 2 раза в день в связи с полученными результатами в исследовании PEGASUS-TIMI 54, где показана аналогичная эффективность, но лучшая переносимость в комбинации с АСК у тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки по сравнению с тикагрелором в дозе 90 мг 2 раза в день.

Основной целью исследования была оценка потенциальных преимуществ и рисков двойной АТТ АСК и тикагрелора в долгосрочной перспективе у больных со стабильной ИБС и СД 2.

Основные результаты исследования THEMIS

Главным результатом исследования явилось снижение риска развития событий первичной комбинированной конечной точки, включающей ССС, нефатальный ИМ или инсульт, на 10% через 40 мес в группе тикагрелора по сравнению с монотерапией АСК. Частота этих событий составила

Таблица 3. Основные результаты сравнения эффективности тикагрелора и плацебо в исследовании THEMIS

Table 3. The main results of the efficiency comparison of ticagrelor compared to placebo in the THEMIS study

	Тикагрелор (n=9619)	Плацебо (n=9601)	ОШ (95% ДИ)	
Первичная конечная точка, абс., %				
ССС, ИИ или инсульт	736 (7,7)	818 (8,5)	0,90 (0,81-0,99)	
Вто	ричные конечн	ые точки, ав	бс., %	
Смерть от всех причин	579 (6,00)	592 (6,20)	0,98 (0,87–1,1)	
CCC	364 (3,80)	357 (3,70)	1,02 (0,88-1,18)	
ИМ	274 (2,80)	328 (3,40)	0,84 (0,71-0,98)	
ИИ	152 (1,60)	191 (2,00)	0,80 (0,64-0,99)	
Острая ишемия конечности/ ампутация	13 (0,10)	29 (0,30)	0,45 (0,23-0,86)	
Смерть от всех причин, ИИ, инсульт, острая ишемия конечности или большая ампутация	927 (9,6)	1039 (9,4)	0,94 (0,86–1,04)	

7,7% в группе тикагрелора и 8,5% в группе плацебо (отношение рисков - ОР 0,90, 95% доверительный интервал -ДИ 0,81-0,99; p=0,04); **табл. 3**.

К вторичным и исследовательским конечным точкам относили: смерть от всех причин, ССС, ИМ, ишемический инсульт (ИИ), острую ишемию конечности/ампутацию и смерть от любой причины (см. табл. 3). Кроме этого проведен анализ необратимых событий, включающих смерть от всех причин, ИМ, инсульт, фатальные кровотечения, внутричерепные кровотечения. В группе тикагрелора было меньше ИМ и реже случались ИИ по сравнению с плацебо, а также реже случаи острой ишемии конечностей или большой ампутации конечностей, однако эти показатели по отдельности не достигли статистической значимости. Также не было статистически значимого снижения смертности от всех причин (5,1% группе тикагрелора и 5,8% в группе плацебо).

ИМ развился у 3,1% (n=602) из 19 220 пациентов: у 328 пациентов в группе плацебо и 274 в группе тикагрелора (3,3 и 2,6% соответственно, ОР 0,84, 95% ДИ 0,71-0,98; p=0,03). ИМ с подъемом сегмента ST зарегистрирован у 22 в группе тикагрелора и 72 в группе плацебо (0,2 и 0,7% соответственно, ОР 0,31, 95% ДИ 0,19-0,49; p<0,0001). Тикагрелор снижал частоту ИМ с подъемом сегмента ST независимо от наличия перенесенного ЧКВ [3].

ТНЕМІЅ-ЧКВ: пациенты с ЧКВ в анамнезе

Проведен субанализ подгруппы пациентов с СД 2 и стабильной ИБС, перенесших ЧКВ [4]. В анализ включены 11 154 пациента. Медиана наблюдения – 3,3 года. Средняя

продолжительность СД 2 составила 10 лет (5,1-16,0), пациенты получали в основном два сахароснижающих препарата. Медиана времени, прошедшего с момента последнего ЧКВ, составила 3,3 года (1,5-6,6). Главным результатом анализа было снижение относительного риска развития смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ или инсульта на 15% в группе пациентов, перенесших ЧКВ и получавших тикагрелор и АСК, по сравнению с монотерапией АСК. Частота этих событий составила 7,3% в группе тикагрелора и 8,6% в группе плацебо (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74-0,97; p=0,013), в то время как в группе пациентов без предшествующего ЧКВ не выявлено снижения частоты ишемических событий [8,2 и 8,4% соответственно, ОР 0,98 (0,84-1,14); p=0,76].

Среди перенесших ЧКВ развитие ИМ с подъемом сегмента ST наблюдалось у 16 (0,3%) из 5558 пациентов в группе тикагрелора и у 51 (0,9%) из 5596 пациентов в группе плацебо (ОР 0,32, 95% ДИ 0,18-0,55; p<00001). Тромбоз стента наблюдался у 8 (0,1%) пациентов группе тикагрелора и 14 (0,3%) в группе плацебо (ОР 0,58, 95% ДИ 0,24-1,37; p=0,21), вероятный тромбоз стента – у 9 (0,2%) в группе тикагрелора и 18 (0,3%) пациентов в группе плацебо (ОР 0,50, 95% ДИ 0,23-1,12; *p*=0,094).

При анализе необратимых событий, включающих смерть от всех причин, ИМ, инсульт, фатальные кровотечения, внутричерепные кровотечения, продемонстрирована клиническая польза у больных с предшествующим ЧКВ. Частота событий в группе тикагрелора составила 9,3%, в группе плацебо – 11,0% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,75-0,95; p=0,0052), тогда как у пациентов без перенесенного ЧКВ такой суммарной клинической пользы не выявлено.

У пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием (n=6808), наблюдалось более выраженное снижение совокупного относительного риска развития комбинированной первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт) на 21% (ОР 0,79, 95% ДИ 0,67-0,94; p=0.008) по сравнению с плацебо. Наблюдалось последовательное снижение ишемических событий через год и далее к концу исследования.

В популяции THEMIS-ЧКВ прекращение приема тикагрелора встречалось у 34,8% пациентов в группе с тикагрелором и 25,7% пациентов в группе плацебо (р<0,0001). Самыми распространенными нежелательными явлениями, приведшими к прекращению приема исследуемого препарата, были одышка (7,3% для тикагрелора и 0,8% для плацебо; p<0,0001) и кровотечение (4,7 и 1,3% соответственно; р<0,0001). Кроме этого достаточно часто наблюдалась гиперурикемия, подагра.

В исследовании THEMIS частота неблагоприятных клинических исходов, включающих ССС, нефатальный ИМ или инсульт, увеличивалась с увеличением продолжительности СД (на 6,7% в течение ≥5 лет, на 11,1% в течение >20 лет) и уровня гликированного гемоглобина – HbA $_{1c}$ (на 6,4% для ≥6,0%, на 11,8% для >10,0%). Преимущество комбинации тикагрелора и АСК в снижении событий, вошедших в первичную конечную точку, в целом было одинаковым во всех подгруппах и не зависело от продолжительности СД, уровня НbА₁₆ и сахароснижающей терапии. Также не выявлено влияния этих факторов на частоту больших кровотечений [5].

Безопасность

Главной конечной точкой безопасности исследования являлись крупные кровотечения по классификации TIMI (табл. 4). В группе пациентов, получавших тикагрелор,

Исход	Тикагрелор, n/N (%)	Плацебо, n/N (%)	ОР (95% ДИ)	p
	Большие кров	вотечения по TIMI		
Популяция THEMIS	206/9562 (2,2)	100/9531 (1,0)	2,32 (1,82–2,94)	<0,001
Популяция THEMIS-ЧКВ	111/5536 (2,0)	62/5564 (1,1)	2,03 (1,48-2,76)	<0,0001
	Большие и малые	кровотечения по TIMI		
Популяция THEMIS	285/9562 (3,0)	129/ 9531 (1,4)	2,49 (2,02-3,07)	<0,001
Популяция THEMIS-ЧКВ	157/5536 (2,8)	80/5564 (1,4)	2,23 (1,70-2,92)	<0,0001
	Внутричереп	ные кровотечения		
Популяция THEMIS	70/9562 (0,7)	46/9531 (0,5)	1,71 (1,18–2,48)	0,005
Популяция THEMIS-ЧКВ	33/5536 (0,6)	31/5564 (0,6)	1,21 (0,74–1,97)	0,45
	Фатальнь	<i>ие кровотечения</i>		
Популяция THEMIS	17/9562 (0,2)	10/9531 (0,1)	1,90 (0,87-4,15)	0,11

Таблица 4. Конечные точки безопасности в исследованиях THEMIS, THEMIS-ЧКВ Table 4. Security endpoints in THEMIS studies

6/5536 (0,1)

наблюдалось значимое увеличение больших кровотечений. В популяции THEMIS в группе плацебо частота этой конечной точки за период наблюдения составила 1,0%, в группе тикагрелора – 2,2%. Относительный риск для большого кровотечения составил 2,32% (95% ДИ 1,82–2,94; p<0,001). Также значимо чаще в группе тикагрелора встречались внутричерепные кровотечения.

Популяция THEMIS-ЧКВ

В популяции THEMIS-ЧКВ у пациентов, получавших тикагрелор и АСК, также был значительно повышен риск больших кровотечений. Частота случаев в группе тикагрелора составила 2,0%, в группе плацебо – 1,1% (ОР 2,03, 95% ДИ 1,48–2,76; p<0,0001). Частота случаев больших и малых кровотечений по ТІМІ в группе тикагрелора составила 2,8%, в группе плацебо – 1,4% (ОР 2,23, 95% ДИ 1,70–2,92; p<0,0001). Не было существенной разницы в развитии внутричерепных и фатальных кровотечений (см. табл. 4).

Дополнительно для стратификации риска кровотечения популяции THEMIS использовалась шкала CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines). Эта шкала используется для оценки риска кровотечения в период госпитализации у пациентов с ОКС и является наиболее точным инструментом по оценке риска геморрагических осложнений с целью выбора оптимальной терапии. Риск кровотечения оценивают по 8 пунктам: уровень гемоглобина, клиренс эндогенного креатинина (по формуле Кокрофта-Голта), частота сердечных сокращений, признаки сердечной недостаточности, наличие в анамнезе сосудистых заболеваний, СД, уровень систолического АД, пол. Каждому из факторов соответствует определенное количество баллов. В зависимости от суммы баллов больного относят к определенной группе риска кровотечений, количество баллов варьирует от 1 до 96. Пациенты популяции THEMIS были разделены на 3 группы в зависимости от количества баллов по шкале CRUSADE (≤22, от 23 до 33 и ≥34). Группу с количеством баллов ≤22 составили 6264 пациента, от 23 до 33 -6346 пациентов и ≥34 - 6171 пациент. Пациенты третьей группы (≥34 баллов) были старше (70,3±7,4 года), с более длительным анамнезом СД (13,4±9,4 года), чаще получали инсулинотерапию, у них чаще встречались ИБС, многососудистое поражение КА, заболевания периферических артерий. Вместе с тем пациенты имели более низкую массу тела и реже курили. По результатам анализа у пациентов с низким риском кровотечения за счет значительного уменьшения частоты ишемических событий общая клиническая выгода от комбинированной терапии АСК и тикагрелором была наибольшей. В других группах значимого преимущества тикагрелора не выявлено [6].

1.13 (0.36-3.50)

0.83

Потенциально применение ингибиторов протонной помпы у пациентов с высоким риском ЖКК может помочь сократить количество наиболее распространенной формы больших кровотечений. Ранее показано значительное снижение ЖКК при двойной АТТ клопидогрелом и АСК у пациентов, получающих ингибиторы протонной помпы [7].

Заключение

6/5564 (0,1)

Пациенты с СД 2 в сочетании с ИБС представляют собой группу больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Основные цели для снижения сердечно-сосудистого риска хорошо известны: это изменение образа жизни, отказ от курения, снижение веса, контроль гликемии, АД, дислипидемии. Но, несмотря на коррекцию данных факторов риска, применение липидснижающих и антигипертензивных препаратов, у пациентов этой группы по-прежнему сохраняется повышенный сердечно-сосудистый риск [8]. Высокая реактивность и ускоренный обмен тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция и воспаление вносят свой вклад в высокий протромботический статус при СД 2. При СД присутствуют дополнительные нарушения, способствующие прогрессированию атеротромбоза и активации системы гемостаза, включая увеличение функциональной активности тромбоцитов. Все это лежит в основе повышенного риска атеротромботических осложнений атеросклероза [9].

В Клинических рекомендациях «СД 2 у взрослых» 2022 г. обозначено: «Рекомендуется назначение второго антитромботического препарата (ингибитора Р2У12 (АТХ-классификация В01АС антиагреганты, кроме гепарина) или ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) в добавление к ацетилсалициловой кислоте** у пациентов с СД 2 с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечения с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий 2В. В исследовании ТНЕМІS,

включившем 19 220 пациентов с СД 2 50 лет без перенесенного ИМ и инсульта, тикагрелор** в дозе 60 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК** статистически значимо снижал относительный риск развития событий комбинированной конечной точки, включающей ССС, нефатальный ИМ или инсульт, на 10% по сравнению с применением монотерапии ацетилсалициловой кислотой».

Известны целевые показатели углеводного обмена, липидного спектра, значения АД, в то же время критерии оценки эффективности ААТ отсутствуют. Несмотря на известную резистентность у части больных к антитромбоцитарным препаратам, попытки повлиять на нее, в частности увеличением дозы клопидогрела, не увенчались успехом в рандомизированных исследованиях. В то же время назначение тикагрелора в дополнение к АСК доказало свое преимущество при ОКС перед комбинацией с клопидогрелом. До последнего времени не было известно, распространяется ли это преимущество на больных со стабильной ИБС без ИМ или инсульта в анамнезе. Усиление ААТ кажется особенно необходимым у больных СД 2. Известно, что поражение КА при СД часто носит многососудистый характер, что значительно повышает частоту атеротромботических событий. В исследовании THEMIS показано, что применение тикагрелора в комбинации с АСК привело к значимому снижению частоты ССС, нефатального ИМ или инсульта.

Еще более обнадеживающими являются результаты субанализа подгруппы пациентов с СД 2, перенесших ЧКВ с имплантацией стента, выделяющего лекарство, с точки зрения как эффективности терапии тикагрелором, так и безопасности. Именно в этой группе показатель чистой клинической выгоды оказался наиболее высоким. Согласно клиническим рекомендациям, да и реальной клинической практике, в настоящее время всем больным СД при проведении реваскуляризации миокарда имплантируют стенты, выделяющие лекарство. Несомненно, именно эта популяции пациентов с СД 2 и низким риском геморрагических осложнений имеет преимущество от длительного приема двойной АТТ в комбинации с тикагрелором. Такие данные согласуются с ранее проведенным исследованием PEGASUS-TIMI 54, где показано преимущество двойной ААТ АСК и тикагрелором у пациентов с ранее перенесенным ИМ.

Краеугольным камнем длительной двойной ААТ является частота больших кровотечений. Пациенты с СД 2 зачастую имеют факторы риска, которые одновременно увеличивают риск как сердечно-сосудистых событий, так и кровотечений. Поэтому в каждом конкретном случае при принятии решений о продолжительности двойной ААТ необходимо тщательно взвешивать индивидуальные риски развития сердечно-сосудистых событий и кровотечений.

Полученные результаты открывают новые возможности в оптимизации терапии пациентов с СД 2 и ИБС, нацеленные на снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, таких как ИМ, инсульт или ССС.

Таким образом, по результатам исследований THEMIS, ТНЕМІЅ-ЧКВ тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в день в комбинации с АСК рекомендован для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов в возрасте 50 лет и старше с ИБС и СД 2 без ИМ и/или инсульта в анамнезе, перенесших ЧКВ, и низким риском геморрагических осложнений.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ААТ - антиагрегантная терапия

АД - артериальное давление

АСК - ацетилсалициловая кислота АТТ - антитромбоцитарная терапия

ДИ – доверительный интервал

ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИИ - ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

КА - коронарная артерия

ОКС - острый коронарный синдром

ОР – отношение рисков

СД - сахарный диабет

СД 2 - сахарный диабет 2-го типа

ССС - сердечно-сосудистая смерть

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

CRUSADE - Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines

HbA₁₆ - гликированный гемоглобин

THEMIS - The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in DiabEtes Mellitus patients Intervention Study

AUTEPATYPA/REFERENCES

- 1. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(14):1309. DOI:10.1056/NEJMoa1908077
- Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of

- Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUSTIMI 54) trial. Am Heart J. 2014;167(4):437-44. DOI:10.1016/j.ahj.2013.12.020
- Abtan J, Bhatt DL, Held C, et al. Incidence of Myocardial Infarction Types in Patients Treated With Ticagrelor in the THEMIS Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021;14(12):e011035. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.011035
- 4. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2019;394(10204):1169-80. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31887-2
- 5. Leiter LA, Bhatt DL, McGuire DK, et al. THEMIS Steering Committee and Investigators. Diabetes-Related Factors and the Effects of Ticagrelor Plus Aspirin in the THEMIS and THEMIS-PCI Trials. J Am Coll Cardiol. 2021;77(19):2366-77. DOI:10.1016/j.jacc.2021.03.298
- Ducrocq G, Bhatt DL, Lee JJ, et al. Balance of benefit and risk of ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease according to bleeding risk assessment with the CRUSADE score: Data from THEMIS and THEMIS PCI. Am Heart J. 2022;249:23-33. DOI:10.1016/j.ahj.2022.03.008
- 7. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med. 2010;363:1909-17. DOI:10.1056/NEJMoa1007964
- American Diabetes Association; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Diabetes Care. 2019;42 (Suppl. 1):S103-23. DOI:10.2337/dc19-S010
- Jung JH, Tantry US, Gurbel PA, Jeong YH. Current antiplatelet treatment strategy in patients with diabetes mellitus. Diabetes Metab J. 2015;39(2):95-113. DOI:10.4093/dmj.2015.39.2.95

Статья поступила в редакцию/The article received: 05.10.2022



OMNIDOCTOR RU

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ BY-NC-SA 4.0

Радиоактивный йод в лечении болезни Грейвса: история и современное представление о радионуклидной терапии

М.С. Шеремета¹, М.О. Корчагина $^{\boxtimes 2}$, Е.Д. Пешева², В.В. Фадеев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Радиоактивный йод ¹³¹I – это тераностический изотоп, применяемый для диагностики и терапии доброкачественных и злокачественных заболеваний шитовидной железы на протяжении 85 лет. Становление ядерной медицины тесно связано с применением ¹³¹l. История радио-йодтерапии началась в 1941 г., когда эндокринолог Saul Hertz впервые применил ¹³¹l для лечения пациентов с болезнью Грейвса. С 1946 г. радиоактивный йод 131 появился в свободном доступе, а его эффективность стала достоянием общественности после отчетов по лечению . тиреотоксикоза, опубликованных в журнале Американской медицинской ассоциации мультидисциплинарной командой ученых – физиков и эндокринологов. В 1951 г. изотоп ¹³¹I стал первым радиофармпрепаратом, получившим одобрение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения заболеваний шитовидной железы. Примерно в то же время на базе Первого Московского медицинского института начались исследования по применению изотопов радиоактивного йода у пациентов с тиреотоксикозом. Во главе советской группы по изучению радиоактивного йода стояла ученый-терапевт Вера Георгиевна Спесивцева. Работа медицинских физиков Edith Quimby и Leonidas Marinelli в области оптимизации терапевтической стратегии с использованием радиоактивных веществ в конце 1940-х гг. и формулировка принципа минимизации воздействия ионизирующего излучения ALARA (As Low As Reasonably Achievable) в 1954 г. Международной комиссией по радиологической защите способствовали более активному внедрению радионуклидов в медицинскую сферу.

Ключевые слова: ядерная медицина, изотопы радиоактивного йода, радиойодтерапия, шитовидная железа, тиреотоксикоз, болезнь Грейвса **Для шитирования:** Шеремета М.С., Корчагина М.О., Пешева Е.Д., Фадеев В.В. Радиоактивный йод в лечении болезни Грейвса: представление о радионуклидной терапии. и современное Терапевтический архив. 2022;94(10):1211-1215. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201887 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

HISTORY OF MEDICINE

Radioactive iodine in the treatment of Graves' disease: history and modern concept of radionuclide therapy

Marina S. Sheremeta¹, Maria O. Korchagina^{™2}, Ekaterina D. Pesheva², Valentin V. Fadeev²

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia;

Radioactive iodine 1311 is a theranostic isotope used both for diagnosis and therapy of benign thyroid diseases and thyroid cancer for 85 years. The formation of nuclear medicine is closely linked with the use of 131 I. The history of radioiodine therapy began in 1941, when endocrinologist Saul Hertz for the first time used 131 to treat patients with Graves' disease. Since 1946 radioactive iodine 131 became widely available, and its effectiveness became public knowledge after reports on thyrotoxicosis treatment published in the Journal of the American Medical Association by multidisciplinary groups of scientists – physicists and endocrinologists. In 1951, isotope ¹³¹I became the first Food and Drug Administration approved RP for the treatment of thyroid disorders. Around the same time on the basis of the First Moscow Medical Institute studies on the use of radioiodine isotopes in patients with thyrotoxicosis began. The head of the Soviet group on the studying of radioactive iodine was the physician-scientist Vera Georgievna Spesivtseva. The research works of medical physicists Edith Quimby and Leonidas Marinelli in optimizing therapeutic strategies using radioactive substances in the late 1940s and the wording of the ALARA (As Low As Reasonably Achievable) principle of minimizing exposure of ionizing radiation by the International Commission on Radiological Protection in 1954 contributed to the greater introduction of radionuclides into the medicine.

Keywords: nuclear medicine, iodine radioisotopes, radioiodine therapy, thyroid gland, thyrotoxicosis, graves disease For citation: Sheremeta MS, Korchagina MO, Pesheva ED, Fadeev VV. Radioactive iodine in the treatment of Graves' disease: history and modern concept of radionuclide therapy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1211-1215. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201887

Введение

Болезнь Грейвса (БГ) – одна из форм тиреотоксикоза, вызванного гиперсекрецией гормонов щитовидной железы (ЩЖ) под влиянием антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) с формированием конкурирующих экстратиреоидных патологий, включая эндокринную офтальмопатию [1–3].

Впервые в 1722 г. французский офтальмолог Charles de Saint-Yves изучил случай экзофтальма и тахиаритмии

Информация об авторах / Information about the authors

[™]Корчагина Мария Олеговна – аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Тел.: +7(915)337-51-25; e-mail: mashulia96@list.ru; ORCID: 0000-0002-6954-1126

Шеремета Марина Сергеевна – канд. мед. наук., зав. отд. радионуклидной терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0003-3785-0335

Пешева Екатерина Дмитриевна – аспирант. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-1809-7977

Фадеев Валентин Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2504-7468

[™]Maria O. Korchagina. E-mail: mashulia96@list.ru; ORCID: 0000-0002-6954-1126

Marina S. Sheremeta. ORCID: 0000-0003-3785-0335

Ekaterina D. Pesheva. ORCID: 0000-0002-1809-7977

Valentin V. Fadeev. ORCID: 0000-0002-2504-7468

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

у 1 пациента. В 1802 г. Guiseppe Flajani наблюдал 2 пациентов с тахикардией, экзофтальмом и зобом [4]. В 1786 г. английский врач Caleb Hillier Parry наблюдал пациентов с гиперплазией ЩЖ, тахиаритмией и экзофтальмом, но эти наблюдения были опубликованы лишь в 1825 г. [5]. Клинический случай зоба с экзофтальмом описан ирландским хирургом Robert James Graves в 1835 г. [6]. В 1840 г. немецкий врач Karl Adolph von Basedow сообщил о таком же сочетании симптомов у пациентов с тиреотоксикозом. Он и стал основоположником патогномоничной для БГ мерзебургской триады, включающей в себя зоб, экзофтальм и тахикардию [7].

Первый метод лечения БГ

В 1884 г. поступило сообщение о первой хирургической операции по поводу БГ [8]. На тот момент удаление ткани ЩЖ было единственным эффективным методом лечения зоба. До 1849 г. резекция ЩЖ проводилась только в случаях тяжелого тиреотоксикоза, а также при больших размерах зоба и имела высокую смертность - 40% [9]. С появлением анестезии (1846 г.), метода антисептики Листера (1867 г.) и артериального зажима Диффенбаха (1870 г.) хирургический метод лечения стал безопаснее [10].

В 1872 г. Emil Theodor Kocher, хирург швейцарского происхождения, был назначен на должность заведующего кафедрой хирургии Бернского университета, Швейцария [11]. Kocher проводил операции с использованием антисептических методов, лигирования артерий и предельно аккуратного рассечения капсулы ЩЖ. Его инновационный подход к резекции ЩЖ дал положительные результаты, а смертность от тиреоидэктомии в руках хирурга снизилась до менее 1%. В 1909 г. Theodor Kocher была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за вклад в изучение физиологии, патологии и хирургии ЩЖ [12]. Мало кто знает, что в 1913 г. в Швейцарии Theodor Kocher успешно прооперировал Надежду Константиновну Крупскую, супругу Владимира Ильича Ленина, страдавшую БГ.

Выживаемость после тиреоидэктомии увеличилась. Наиболее серьезными послеоперационными осложнениями считались повреждение возвратного гортанного нерва, микседема, обусловленная послеоперационным гипотиреозом, и тетания [10, 13]. В 1938 г. Frank Howard Lahey усовершенствовал хирургический метод, рекомендовав двухэтапную операцию и боковую перевязку нижней щитовидной артерии во избежание травмы возвратного гортанного нерва, и зафиксировал частоту его паралича всего в 0,3% [14].

Несмотря на значительный прогресс в области хирургического лечения БГ, поисками нехирургического метода были увлечены многие. В 1920-х гг. главный врач Массачусетской больницы общего профиля James Howard Means изучал возможность лечения заболеваний ЩЖ с помощью рентгеновского излучения [15]. Спустя несколько лет эндокринолог Saul Hertz исследовал роль йода в физиологии и патофизиологии ЩЖ с целью найти безопасный способ лечения БГ [16].

Ядерная медицина и радиоактивный йод

Ядерная медицина (ЯМ) - область медицины, применяющая радионуклиды для диагностики заболеваний, терапии и мониторинга реакции на патологический процесс. Методы ЯМ основаны на введении в организм пациента радиофармпрепаратов, в составе которых есть радионуклиды, доставляемые к клеткам и тканям [17].

Открытие искусственной радиоактивности французскими физиками Frederic и Irene Joliot-Curie в 1934 г. и синтез радиоактивных изотопов, включая изотопы радиоак-



Рис. 1. Доктор Saul Hertz (1905–1950), впервые применивший изотопы радиоактивного йода для диагностики и лечения заболеваний ШЖ.

Fig. 1. Dr. Saul Hertz (1905–1950), who pioneered the use of radioactive iodine isotopes in the diagnosis and treatment of thyroid diseases.

тивного йода, итальянским физиком Enrico Fermi привели к исследованию потенциала радиофармпрепаратов в терапии различных заболеваний, включая БГ [18, 19].

В 1936 г. благодаря выступлению американского физика Karl Compton с докладом «Что физика может сделать для биологии и медицины» эндокринолог Saul Hertz, занимающий пост главы клиники ШЖ Массачусетской больницы общего профиля, заинтересовался радиоактивными свойствами йода (рис. 1). В то время уже было известно о роли йода в физиологии ЩЖ и избирательной способности тиреоцитов к захвату йода [20, 21].

С 1937 г. Saul Hertz стал сотрудничать с физиком из Массачусетского технологического института Arthur Roberts [22]. Они изучали свойства радиоактивного йода и возможность его применения при заболеваниях ЩЖ. Roberts по примеру Fermi искусственно синтезировал изотоп ¹²⁸I, который впоследствии использовался в экспериментах на животных моделях. Важным открытием стало то, что степень поглощения радиоактивного йода была прямо пропорциональна степени гиперплазии ЩЖ [23]. Расчет степени поглощения радиоактивного йода позволил ученым оценить функцию ЩЖ. Эти результаты опубликованы в исследовательской работе «Радиоактивный йод как индикатор в изучении физиологии щитовидной железы» [24].

Первая терапия радиоактивным йодом

Изотоп ¹²⁸I имел период полураспада 25 мин, что делало его непригодным для клинического применения, и работа с ним приостановилась.



Рис. 2. Демонстрация работы мультискалера (слева аоброволец, справа – Saul Hertz). Мультискалер измерял поглощение радиоактивного йода. Полученные данные использовались в дозиметрии для расчета необходимой терапевтической дозы радиоактивного йода для каждого конкретного пациента.

Fig. 2. Demonstration of how the multiscaler works (volunteer on the left, Saul Hertz on the right). The multiscaler measured the uptake of radioactive iodine. The data were used in dosimetry to determine the appropriate therapeutic dose of radioactive iodine for each patient.

В 1930 г. американские физики Ernest Orlando Lawrence и Milton Stanley Livingston из Беркли разработали первый циклотрон [25]. В 1938 г. американский химик, физик-ядерщик Glenn Theodore Seaborg и его коллега физик-ядерщик John Livingood с помощью ускорителя частиц синтезировали первый тераностический радионуклид 131 І, имеющий период полураспада 8 дней и излучавший β- и у-лучи [26]. В 1939 г. Joseph Hamilton, Ernest Lawrence и Mayo Soley получили 130 I, имеющий период полураспада 12,5 ч, и ¹³¹I [27].

В ноябре 1940 г. в Массачусетском технологическом институте был установлен циклотрон, производящий смесь из ~90% ¹³⁰I и небольшого количества ¹³¹I [21]. В 1941 г. Hertz и Roberts в Бостоне, а также Hamilton и Lawrence в Беркли стали применять радиоактивный йод для терапии БГ. Первая радиойодтерапия (РЙТ) была проведена Hertz 31 марта 1941 г. – пациентке с БГ была назначена смесь 130 I/ 131 I, общая терапевтическая активность составила 125,8 МБк. В течение последующих 2 лет Hertz и Roberts пролечили 29 пациентов с тиреотоксикозом, в 20 случаях РЙТ имела успех [16, 22]. Результаты РЙТ были представлены на заседании Американского общества клинических исследований в Атлантик-Сити в 1942 г. [28].

Признание эффективности РЙТ

Вторая мировая война прервала исследования Hertz - в 1943 г. он добровольно ушел на фронт. Ответственность за клинику по лечению заболеваний ЩЖ была передана доктору Earl Chapman, который вместе с физиком Robley Evans продолжил работу по лечению БГ [29].

После окончания войны Hertz присоединился к докторам больницы Beth Israel, возобновив свои исследования в области РЙТ. Он также преподавал в Массачусетском технологическом институте и участвовал в создании мультискалера (рис. 2).



Рис. 3. Вера Георгиевна Спесивцева, отечественный ученыйтерапевт, внесшая большой вклад в развитие клинической практики внутренних болезней, включая разработку методов применения радиоактивного йода при БГ.

Fig. 3. Vera Georgievna Spesivtseva, a domestic scientist and therapist who made important contribution to the development of internal medicine, including the elaboration of methods of using radioactive iodine for Graves' disease.

В 1946 г. в майском номере журнала Американской медицинской ассоциации были опубликованы 2 статьи по применению РЙТ у пациентов с тиреотоксикозом: первая - авторства Hertz и Roberts, вторая – Chapman и Evans [30, 31].

С 1946 г. изотоп ¹³¹І появился в свободном доступе в результате реализации Манхэттенского проекта (Oak Ridge, Теннесси), секретной программы Второй мировой войны, в рамках которой разработана атомная бомба [23]. В 1951 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило использование 131 при заболеваниях ЩЖ.

С 1950 по 1954 г. на базе Первого Московского медицинского института (СССР) исследовалась способность ШЖ захватывать ¹³¹I [22]. Были обследованы около 200 человек, а полученные данные легли в основу научного труда ученого-терапевта Веры Георгиевны Спесивцевой (рис. 3), посвященного подбору индикаторной дозы 131 І, времени экспозиции и определению нормальных показателей накопления. В дальнейшем в течение почти 17 лет число обследованных увеличилось до 500 человек. В 96,8% случаев это были пациенты с БГ. После РЙТ у 93,2% пациентов было достигнуто клиническое улучшение - ликвидация тиреотоксикоза.

РЙТ показала крайне высокую эффективность [15, 32].

Безопасное использование радиоактивных изотопов

Edith Quimby - физик американского происхождения, исследовавшая медицинское применение рентгеновских лучей и радиоактивных изотопов. Работая в Мемориальном онкологическом госпитале (в настоящее время

Мемориальный онкологический центр Слоуна Кеттеринга, Нью-Йорк), Edith Quimby поставила перед собой задачу – установить наиболее эффективный и безопасный метод использования лучевой терапии для борьбы с раком [33].

В 1940-х гг. Quimby стала работать с новыми искусственными радиоизотопами. Ею проведены клинические испытания с использованием радиоактивного натрия и радиоактивного йода [34, 35]. В 1949 г. Edith Quimby вместе с коллегами опубликовала 2 работы, посвященные тиреотоксикозу [36, 37]. Вкладом Quimby в развитие ядерной медицины также стали безопасное использование радиоактивных изотопов в медицинской практике и разработка способов утилизации радиоактивных отходов [38, 39].

Leonidas Marinelli – американский физик-радиолог, в 1942 г. разработавший основы дозиметрии внутреннего излучения. В 1940-х гт. исследования Marinelli были сосредоточены на радионуклидной терапии рака, в том числе рака ЩЖ. Работая совместно с Quimby, он усовершенствовал принципы дозиметрического планирования. Была предложена формула со следующими параметрами: объем ЩЖ, индекс захвата ¹³¹I, эффективный период выведения ¹³¹I и фактор накопления дозы [40].

В 1954 г. Leonidas Marinelli и Edith Quimby вошли в число основоположников принципа ALARA (As Low As Reasonably Achievable), сформулированного Международной комиссией по радиологической защите.

Современные аспекты применения РЙТ при БГ

РЙТ входит в рекомендации American Thyroid Association, European Thyroid Association и российские рекомендации по ведению пациентов с БГ [3, 41, 42]. Принцип действия 131 І основывается на способности излучения 2 видов лучей: с диагностической целью и для проведения дозиметрии используют γ -лучи, с терапевтической – β -лучи, приводящие к избирательному повреждению ткани и некрозу клеток [43].

Попадая в организм, изотоп ¹³¹ I быстро всасывается и поступает из крови в фолликулярные клетки ЩЖ, где далее связывается с тирозильными остатками тиреоглобулина. Через 8–16 нед после РЙТ тиреоциты снижают выработку йодтиронинов [43]. Цель РЙТ при БГ – достижение стойкого гипотиреоза с последующим назначением тиреоидных гормонов.

В настоящее время изучение фармакокинетики, сопоставление клинических предикторов течения болезни и выбранной модели расчета индивидуальной терапевти-

ческой активности позволяют персонализированно использовать радиоизотопы. Оценка фармакодинамики как элемента радиобиологии важна при сопоставлении поглощенной дозы функционирующей ткани ЩЖ с эффектом лечения. Фармакобезопасность радионуклидной терапии основана на совершенствовании методов профилактики вторичных осложнений, снижении лучевой нагрузки и рисков отдаленных эффектов. Технологическое дозиметрическое обеспечение в перспективе позволит более детально описывать поведение ¹³¹I не только в ЩЖ, но и в организме в целом.

Заключение

Более 80 лет назад эндокринолог Saul Hertz впервые применил радиоактивный йод ¹³¹І при заболеваниях ЩЖ и совместно с физиком Arthur Roberts использовал дозиметрию для персонализации РЙТ. В 1940–1950-х годах. РЙТ признана эффективным методом лечения БГ, в модернизированном варианте она успешно применяется и сейчас.

Современные знания радиобиологии, радиотераностики и молекулярной генетики – основа эффективного и безопасного применения радиоактивности и дальнейшего развития ЯМ.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АТ-рТТГ – антитела к рецепторам тиреотропного гормона F – болезнь Грейвса РЙТ – радиойодтерапия

ЩЖ – щитовидная железа ЯМ – ядерная медицина

AUTEPATYPA/REFERENCES

- Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. N Engl J Med. 2016;375(16):1552-65. DOI:10.1056/NEJMra1510030
- 2. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом. М.: РАЭ, 2021 [Troshina EA, Sviridenko NYu, Belovalova IM, et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lechenii u tireotoksikoza
- s diffuznym zobom (bolezn' Greivsa), uzlovym/mnogouzlovym zobom. Moscow: RAE, 2021 (in Russian)].
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018;7(4):167-86. DOI:10.1159/000490384
- Фадеев В.В. К 170-летию описания Роберта Грейвса. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006;2(1):5-8 [Fadeev VV.

- K 170-letiyu opisaniya Roberta Greyvsa. Clinical and Experimental Thyroidology. 2006;2(1):5-8 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket2006215-8
- Parry CH. Collections from the unpublished medical writings of the late Caleb Hillier Parry. London: Underwoods, 1825.
- Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid gland. Clin Lect London Med Surg J. 1835;7:516-7.
- Von Basedow CA. Exophthalmus durch hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wochenschrift für die gesammte Heilkunde. 1840:6:197-204.
- American Thyroid Association. Thyroid History Timeline. Available at: https://www.thyroid.org/about-american-thyroid-association/clark-t-sawin-history-resource-center/thyroid-history-timeline/ Accessed: 26.04.2022.
- Halstead WF. The operative study of goitre. Am J Med Sci. 1920;159(1):135. DOI:10.1097/00000441-192001000-00020
- Giddings A. The history of thyroidectomy. J R Soc Med. 1998;91(33):3-6.
 DOI:10.1177/014107689809133s02
- 11. Тульский А.А., Демина Е.М. К 180-летию Эмиля Теодора Кохера, швейцарского хирурга-тиреоидолога. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2021;17(3):27-31 [Tulsky AA, Demina EM. On the 180th anniversary of Emil Theodor Kocher, a Swiss thyroid surgeon. Clinical and Experimental Thyroidology. 2021;17(3):27-31. (in Russian)]. DOI:10.14341/ket12579
- Kopp P. Theodor kocher (1841-1917) Nobel prize centenary 2009. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(9):1176-80. DOI:10.1590/s0004-27302009000900015
- Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and Thyroid Substitution: Historical Aspects. J Thyroid Res. 2011;2011(1):1-10. DOI:10.4061/2011/809341
- Do K, Ruan D. Frank Lahey. Surgical Endocrinopathies. 2015:113-6. DOI:10.1007/978-3-319-13662-2_18
- Borges de Souza P, McCabe C. Radioiodine treatment: an historical and future perspective. Endocr Relat Cancer. 2021;28(10):T121-4. DOI:10.1530/erc-21-0037
- Fahey F, Grant F, Thrall J. Saul Hertz, MD, and the birth of radionuclide therapy. EJNMMI Phys. 2017;4(1):15. DOI:10.1186/s40658-017-0182-7
- 17. Шеремета М.С., Трухин А.А., Корчагина М.О. Применение радиоактивных веществ в медицине история и перспективы развития. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(6):59-67 [Sheremeta MS, Trukhin AA, Korchagina MO. The use of radioactive substances in medicine history and development prospects. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):59-67 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12824
- 18. Joliot F, Curie I. Artificial Production of a New Kind of Radio-Element. *Nature*. 1934;133(3354):201-2. DOI:10.1038/133201a0
- Fermi E. Radioactivity induced by neutron bombardment. *Nature*. 1934;133(3368):757. DOI:10.1038/133757a0
- Kendall E. The isolation in crystalline form of the compound containing iodin, which occurs in the thyroid. *J Am Med Assoc.* 1915;LXIV(25):2042. DOI:10.1001/jama.1915.02570510018005
- Marine D, Kimball OP. The prevention of simple goiter in man. Nutr Rev. 2009;33(9):272-5. DOI:10.1111/j.1753-4887.1975.tb05112.x
- 22. Румянцев П.О., Коренев С.В. История появления терапии радиоактивным йодом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;11(4):51-5 [Rumiantsev PO, Korenev SV. The history of radioiodine therapy beginnings. Clinical and Experimental Thyroidology. 2015;11(4):51-55 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket2015451-55
- Ehrhardt J, Güleç S. A Review of the History of Radioactive Iodine Theranostics: The Origin of Nuclear Ontology. Mol Imaging Radionucl Ther. 2020;29(3):88-97. DOI:10.4274/mirt.galenos.2020.83703
- Hertz S, Roberts A, Evans R. Radioactive Iodine as an Indicator in the Study of Thyroid Physiology. Exp Biol Med. 1938;38(4):510-3. DOI:10.3181/00379727-38-9915p

- Craddock M. Eighty years of cyclotrons. Proc. XIX Int. Conf. Cyclotron Appl. 2010.
- Livingood J, Seaborg G. Radioactive iodine isotopes. *Physical Review*. 1938;53(12):1015. DOI:10.1103/physrev.53.1015.2
- Sawin C, Becker D. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: The early history. *Thyroid*. 1997;7(2):163-76. DOI:10.1089/thy.1997.7.163
- Hertz S, Roberts A, Evans RD. Proceedings of the thirty-fourth annual meeting of the American society for clinical investigation held in Atlantic city N. J, May 4, 1942. *J Clin Invest.* 1942;21(5):619-49. DOI:10.1172/JCI101340
- 29. Hertz B. Dr. Saul Hertz (1905–1950). Discovers the medical uses of radioactive iodine: The first targeted cancer therapy. *Thyroid Cancer Advances in Diagnosis and Therapy*. 2016. DOI:10.5772/64609
- 30. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *J Am Med Assoc.* 1946;131(2):81-6. DOI:10.1001/jama.1946.02870190005002
- 31. Chapman EM, Evans RD. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *J Am Med Assoc.* 1946;131(2):86-91. DOI:10.1001/jama.1946.02870190010003
- 32. Фадеев В.В., Петрова Н.Д. Из истории лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом в России. Проблемы эндокринологии. 1998;44(2):54 [Fadeev VV, Petrova ND. From the history of treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine in Russia. Problems of Endocrinology. 1998;44(2):54 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl199844254-54
- Karakatsanis NA, Arleo EK. Dr. Edith H. Quimby: A pioneering medical physicist and educator with outstanding contributions in radiation dosimetry. Clin Imaging. 2022;81(2):118-21. DOI:10.1016/j.clinimag.2021.09.017
- 34. Werner S, Quimby E, Schmidt C. The clinical use of radioactive iodine. *Bull N Y Acad Med.* 1948;24(9):549-60.
- Quimby E, McCune D. Uptake of Radioactive Iodine by the Normal and Disordered Thyroid Gland in Children. *Radiology.* 1947;49(2):201-5. DOI:10.1148/49.2.201
- 36. Quimby E, Werner S. Late radiation effects in roentgen therapy for hyperthyroidism. *JAMA*. 1949;140(12):1046. DOI:10.1001/jama.1949.02900470050018
- 37. Werner S, Quimby E, Schmidt C. Radioactive iodine, I-131, in the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med.* 1949;7(6):731-40. DOI:10.1016/0002-9343(49)90411-8
- 38. Quimby E. Safety in the Use of Radioactive Isotopes. *Am J Nurs*. 1951;51(4):240. DOI:10.2307/3458945
- 39. Quimby E. The Evaluation of Personal Radiation Exposure. *Radiology*. 1951;56(4):592-3. DOI:10.1148/56.4.592
- 40. Marinelli LD. Dosage determination in the use of radioactive isotopes. *J Clin Invest.* 1949;28(6 Pt. 1):1271-80. DOI:10.1172/JCI102194
- 41. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-421. DOI:10.1089/thy.2016.0229.
- 42. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(6):67-77 [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, et al. The Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(6):67-77 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201460667-77
- 43. Ross D. Radioiodine Treatment in Patients with Graves' Disease. *Graves' Disease*. 2015;28:83-98. DOI:10.1007/978-1-4939-2534-6_7

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.04.2022



BY-NC-SA 4.0

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Исторические аспекты диагностики и контроля сахарного диабета

И.А. Кузина[™], Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова, Л.В. Недосугова, А.А. Тульский, Н.А. Петунина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Сахарный диабет представляет собой группу метаболических заболеваний, влияющих на метаболизм углеводов, липидов и белков. Патология имеет долгую историю и до середины XIX в. считалась заболеванием почек. Описания найдены в египетских папирусах, в древней индийской и китайской медицинской литературе, а также в трудах древнегреческих и арабских врачей. Аретей Каппадокийский дал первое точное описание заболевания, введя термин «диабет». Томас Уиллис впервые дифференцировал диабет от других причин полиурии по сладкому вкусу мочи. Мэтью Добсон доказал наличие глюкозы в моче посредством выпаривания. Клод Бернар продемонстрировал, что гипергликемия способствует глюкозурии. Так появилось понятие о почечном пороге. В отечественной практике термин «почечный порог» введен эндокринологом В.Г. Барановым. Разработка качественных тестов для определения глюкозы в моче, создание тест-полосок и глюкометров значительно улучшили качество жизни пациентов с сахарным диабетом. Современный этап развития глюкометрии включает определение глюкозы плазмы натощак, постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина, а также непрерывный мониторинг глюкозы. Системы непрерывного мониторинга глюкозы позволяют оценить время в целевом диапазоне, показывают скорость подьема или падения уровня глюкозы, что влияет на скорость и степень компенсации углеводного обмена, позволяет обеспечить максимальный контроль заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, глюкометрия, почечный порог, тест-полоски, глюкометры, непрерывный мониторинг глюкозы Аля цитирования: Кузина И.А., Гончарова Е.В., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э., Недосугова Л.В., Тульский А.А., Петунина Н.А. Исторические аспекты диагностики и контроля сахарного диабета. Терапевтический архив. 2022;94(10):1216-1220. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201890 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

HISTORY OF MEDICINE

Historical aspects of diagnosis and control of diabetes mellitus

Irina A. Kuzina[™], Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosian, Milena E. Telnova, Liudmila V. Nedosugova, Andrey A. Tulsky, Nina A. Petunina

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

Abstract

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases affecting carbohydrate, lipid, and protein metabolism. This pathology has a long history, and it was considered a disease of the kidneys until the middle of the 19th century. Descriptions have been found in Egyptian papyri, in ancient Indian and Chinese medical literature, in the writings of ancient Greek and Arab doctors. Aretaeus of Cappadocia gave the first accurate description of the disease, coining the term "diabetes". Thomas Willis first differentiated diabetes from other causes of polyuria by the sweet taste of urine. Matthew Dobson proved the presence of glucose in urine by evaporation. Claude Bernard demonstrated that hyperglycemia contributes to glucosuria. This is how the concept of the renal threshold appeared. In domestic practice, the term "renal threshold" was introduced by endocrinologist V.G. Baranov. The development of qualitative tests for determining glucose in the urine, the creation of test strips and glucometers has significantly improved the quality of life of patients with diabetes. The current stage of development of glucometry includes the determination of fasting plasma glucose, postprandial glycemia, glycated hemoglobin, as well as continuous glucose monitoring. Continuous glucose monitoring systems make it possible to estimate the time in target range, show the rate of rise or fall of glucose levels. It affects the rate and degree of carbohydrate metabolism compensation and allows for maximum control of the disease.

Keywords: diabetes mellitus, glucometry, renal threshold, test strips, glucometers, continuous glucose monitoring For citation: Kuzina IA, Goncharova EV, Martirosian NS, Telnova ME, Nedosugova LV, Tulsky AA, Petunina NA. Historical aspects of diagnosis and control of diabetes mellitus. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1216–1220. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201890

Информация об авторах / Information about the authors

[™]Кузина Ирина Александровна – ассистент каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(965)274-09-45; e-mail: mia986@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7923-4894

Гончарова Екатерина Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-7025-8427

Мартиросян Нарине Степановна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-0202-1257

Тельнова Милена Эдуардовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-8007-9721

[™]Irina A. Kuzina. E-mail: mia986@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7923-4894

Ekaterina V. Goncharova. ORCID: 0000-0001-7025-8427

Narine S. Martirosian. ORCID: 0000-0002-0202-1257

Milena E. Telnova. ORCID: 0000-0001-8007-9721

Введение

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов [1]. По данным Международной диабетической федерации, в 2021 г. примерно 537 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет страдали СД. По прогнозам, общее число людей, живущих с диабетом, возрастет до 643 млн к 2030 г. и до 783 млн к 2045 г. [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. СД стал 9-й по значимости причиной смерти [3].

СД - заболевание с долгой историей, считавшееся вплоть до XIX в. патологией почек.

Древние истоки глюкометрии

В далекой древности из-за недостаточных знаний анатомии, физиологии и патофизиологии, отсутствия диагностических инструментов заболевание оставалось крайне сложным для понимания.

Древние врачи обращали внимание лишь на состояние пациента, поэтому первым методом диагностики являлось наблюдение.

Папирус Эберса, датированный примерно 1552 г. до нашей эры, содержит заметки одного из первых известных врачей Хеси-Ра. Именно он впервые описал чрезмерную жажду и полиурию как характерные симптомы болезни [4].

Около V в. до н.э. индийский хирург Сушрута в своей работе «Самхита» определил диабет, используя термин «мадхумеха» («медовая моча»), и указал на липкое ощущение на коже при прикосновении и способность привлекать муравьев [5].

В знаменитой книге Гиппократа «Об эпидемиях», датированной 400 г. до нашей эры, также описывалось характерное для заболевания состояние, при котором объем мочи непропорционален объему выпитой жидкости.

Первое полное клиническое описание диабета составлено во II в. нашей эры греческим врачом Аретеем Каппадокийским. Термин «диабет» происходил от греческого слова «диабайн» (διαβαίνειν – проходящий), обозначающего чрезмерное количество мочи, выделяемое пациентами [6].

Определение органолептических свойств мочи стало следующим этапом развития диагностики диабета, длившимся до начала XX в.

В VII в. н.э. Чэнь Чуань определил сладкий вкус мочи при СД, а Сяо Хо Пинг описал характерные симптомы диабета: сильную жажду, провоцирующую обильное питье, полиурию и сладкий вкус мочи [7].

Авиценна (980-1073) описал СД, указав на повышенный аппетит и нарушение половых функций, а также впервые задокументировал сладкий вкус мочи у пациентов с этим заболеванием. Авиценна разделил пациентов с диабетом на 2 группы: молодых и худых, а также старых и страдающих ожирением [8].

Прорыв в области диагностики СД сделан Парацельсом (1493-1541). Он обнаружил, что при испарении мочи больного диабетом оставался белый осадок. Парацельс, однако, назвал осадок «солью» и сообщил, что эта соль являлась причиной «жажды почек», которая привела к полиурии. Известный английский врач и анатом Томас Уиллис (1621-1675) в 1674 г. описал «удивительно сладкий» вкус мочи у пациентов, страдающих «писающим злом». Именно он стал использовать термин СД, чтобы отличать это состояние от других причин полиурии [9].

Спустя столетие Мэтью Добсон в 1776 г. выпарил мочу больного диабетом и доказал наличие в ней глюкозы. Кроме того, он связал сладость мочи с избытком глюкозы в

Третьим этапом развития глюкометрии стала разработка химических методов, позволяющих обнаружить глю-

Фрэнсис Хоум в 1780 г. разработал дрожжевой тест для определения уровня глюкозы в моче. В 1841 и 1848 г. соответственно Троммер и Фелинг разработали качественные тесты для измерения уровня глюкозы в моче. Они использовали восстановительные свойства глюкозы в реакции со щелочными сульфатно-медными реагентами, что давало характерное окрашивание [11].

В 1908 г. Стэнли Росситер Бенедикт разработал и предложил анализ с использованием реагента, содержащего сульфат меди, карбонат натрия и цитрат натрия. Данный тест введен в 1925 г. для самоконтроля пациентов с СД [12].

Российские ученые также принимали участие в разработке методов диагностики СД. Так, русско-советский профессор Е.А. Альтгаузен перевел учебник Фелинга на русский язык и издал собственное руководство, в котором описал преобразованные методики. Метод Альтгаузена заключался в количественном определении уровня глюкозы в моче и основан на взаимодействии глюкозы со щелочью при нагревании с образованием окрашенных соединений [13].

Недостаток скрининговых тестов, основанных на реакции восстановления меди, заключался в том, что они являлись неспецифичными и могли реагировать с другими веществами кроме глюкозы, такими как фруктоза, галактоза, мочевая кислота, аскорбиновая кислота, кетоновые тела и салинилаты.

Почечный порог

До 1877 г. наличие глюкозы в крови расценивалось как признак патологического состояния, а глюкозурия считалась его проявлением, пока Клод Бернар не продемонстрировал, что наличие глюкозы в крови является физиологическим явлением, а гипергликемия способствует глюкозурии [14].

В отечественной практике термин «почечный порог» введен известным эндокринологом профессором В.Г. Барановым. Он рекомендовал исследовать уровень глюкозы в отдельных порциях мочи, так как в то время исследование уровня глюкозы крови проводилось в лучшем случае раз в месяц, а для коррекции доз инсулина этих данных недоставало. По методу В.Г. Баранова собирали 3-5 порций мочи в течение дня. После измерения объема каждой порции

Недосугова Людмила Викторовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-6823-2487

Тульский Андрей Алексеевич – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-9403-265X

Петунина Нина Александровна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-9390-1200

Liudmila V. Nedosugova. ORCID: 0000-0002-6823-2487

Andrey A. Tulsky. ORCID: 0000-0001-9403-265X

Nina A. Petunina. ORCID: 0000-0001-9390-1200

мочи определялось процентное содержание глюкозы в каждой из них, производился подсчет количества выделившейся глюкозы в граммах. Допустимой оказалась потеря 5% глюкозы с мочой от количества углеводов, поступавших с пищей [15].

Ферментативные методы глюкометрии и глюкометры

Ферментативные методы, используемые в настоящее время для оценки уровня глюкозы в крови, являются более специфичными.

Глюкозооксидаза впервые открыта Мюллером у бактерий в 1928 г. [16]. Сегодня глюкозооксидаза - это основа различных методов глюкометрии. В 1954 г. компания «Эли Лилли», а позднее и «Беринг Мангейм» представили тест-полоски Glucotest/Testape на основе глюкозооксидазного метода [17]. В 1956 г. появились тест-полоски для определения глюкозы в моче Clinistix, пропитанные глюкозооксидазой, пероксидазой и ортолидином [18]. В присутствии глюкозы ортолидин окислялся до темно-синего хромогена. Следует отметить, что до 1960-1970-х годов уровень глюкозы измерялся только в моче, что позволяло проводить лишь скрининг, а не мониторинг СД.

В 1964 г. сотрудник корпорации Ames Эрнест С. Адамс разработал тест-полоски для определения уровня глюкозы крови Dextrostix [19]. Измерение основано на изменении цвета после нанесения капли крови на тест-полоску и сравнении с цветовой диаграммой. Однако интерпретация зависела от внешнего освещения, что оставляло значительный простор для ошибок.

Разработка первого глюкометра в 1966 г. Антоном Клеменсом стала важной вехой в развитии мониторинга гликемии [20]. Глюкометр работал по принципу фотометрии и отображал приблизительное значение глюкозы в диапазонах 0-4, 4-10 и 10-55 ммоль/л. Только в 1981 г. появилось первое поколение цифровых глюкометров, работа которых основана на электрохимических реакциях.

Тест-полоски для мочи и глюкометры перенесли контроль уровня глюкозы из отделений неотложной помощи в домашнюю обстановку пациента, сделав болезнь более понятной и управляемой.

Гликированный гемоглобин – важнейшее достижение в диагностике и управлении СД

Рутинное определение уровня глюкозы в крови через установленные промежутки времени продолжалось в течение длительного периода и являлось единственным способом контроля, пока не ввели оценку гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

История открытия HbA₁₆ началась в 1950-х годах с исследований электрофоретической и хроматографической гетерогенности гемоглобина у лиц, не страдающих СД. Обнаружено несколько разновидностей гемоглобина.

Исследования Рахбара и его коллег показали, что фракция гемоглобина, обнаруженная в аномально высоких концентрациях при СД, идентична $HbA_{_{1c}}$, который первоначально идентифицирован Алленом и др. [21, 22].

Последнее и решающее наблюдение принадлежало I. Peacock. Выяснено, что концентрация HbA_{1.0} пропорциональна концентрации тощаковой и постпрандиальной глюкозы и снижается при улучшении контроля углеводно-

НьА, является продуктом неферментного соединения гемоглобина и глюкозы крови. Его концентрация в крови стабильна и отражает уровень метаболизма глюкозы за 3 мес, что объясняется продолжительностью жизни эритроцитов. В настоящее время НЬА, признан во всем мире «золотым стандартом» в диагностике и достижении целей терапии [24]. Так, в зависимости от возраста пациента, наличия или отсутствия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и риска тяжелой гипогликемии, функциональной зависимости пациента целевой уровень HbA, может быть индивидуализирован.

Однако на уровень HbA₁₀ влияют такие факторы, как возраст, раса/этническая принадлежность, гемоглобинопатии, гемолитическая анемия, недавнее переливание крови, хроническое заболевание почек и беременность, что приводит к расхождению между измеренным уровнем НьА, и истинным гликемическим профилем. Кроме того, при оценке концентрации НЬА, невозможно получить информацию о гипо- или гипергликемии, трендах уровня глюкозы и вариабельности гликемии [25].

Диагностика и контроль СД на современном этапе

Диагностика СД на современном этапе может проводиться на основании лабораторных определений уровня НЬА, гликемии натощак, через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста, а также при случайном определении уровня глюкозы крови у пациентов с классическими симптомами гипергликемии [1].

Терапия СД традиционно нацелена на гликемическую триаду, включающую глюкозу плазмы натощак (ГПН), постпрандиальную гликемию (ППГ) и HbA_{1c} [26]. И если уровень НbA, достаточно определить лабораторно 1 раз в 3 мес, то уровень ГПН и ППГ пациентам необходимо контролировать самостоятельно с помощью глюкометров.

Современные глюкометры позволяют количественно измерить концентрацию глюкозы в капиллярной крови. Преимущества самоконтроля глюкозы крови (СКГК) заключаются в том, что данный метод относительно недорог, достаточно прост для обучения пациентов, обеспечивает точное измерение концентрации глюкозы в капиллярной крови. Недостатками СКГК являются влияние ошибки пользователя на точность теста, необходимость забора нескольких образцов крови в течение дня и ограниченность доступных данных (отсутствие данных о тенденциях уровня гликемии) [27].

СКГК не зависит от условий, влияющих на обмен эритроцитов, однако не имеет четкого консенсуса в отношении частоты взятия проб, которая варьирует от 4 до 10 раз в день у пациентов с СД на интенсифицированной инсулинотерапии [28]. Немногие пациенты придерживаются жесткого режима СКГК, необходимого для отсрочки начала и замедления прогрессирования осложнений СД.

Стремление к более тщательному мониторингу значений глюкозы привело к началу разработки систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в конце 1970-х годов и одобрению первой системы НМГ в 1999 г. Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США [29].

Первые датчики имели ограниченное клиническое применение, поскольку в течение первоначально одобренного Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США трехдневного периода имплантации наблюдалась значительная вариабельность чувствительности, а данные не были доступны пациенту в режиме реального времени [30].

В дальнейшем пациентам стали доступны возможности просмотра расчетных уровней глюкозы в режиме реального времени в течение 3 дней и увеличение времени ношения датчика до 7-10 дней. Появилась система

Flash-мониторинга глюкозы, которая позволила пользователю сканировать датчик, чтобы получить текущее значение глюкозы и тренды уровня глюкозы [31].

В настоящее время системы НМГ – это минимально инвазивные устройства, в которых используется подкожный датчик для измерения концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости каждые 5-15 мин [32]. Системы НМГ состоят из подкожного датчика, передатчика и приемника. Пользователям предоставляются стрелки тренда, которые показывают скорость подъема или падения уровня глюкозы, что позволяет прогнозировать надвигающуюся гипо- и гипергликемию. Большинство систем НМГ носят на коже в течение 7-14 дней (Freestyle Libre, Medtronic Guardian, Dexcom). В 2017 г. выпущена система НМГ, срок службы сенсора которой составил 180 дней (Eversense XL) [33].

В настоящее время доступны 2 типа систем НМГ: НМГ в режиме реального времени и НМГ с прерывистым сканированием, или Flash-мониторирование. Системы НМГ в режиме реального времени автоматически передают непрерывный поток числовой и графической информации о текущем уровне глюкозы и направлении/скорости изменения на приемник или смартфон пользователя. Эти системы также имеют активные оповещения/сигналы тревоги, которые предупреждают пользователей о немедленной и/ или надвигающейся гипо- или гипергликемии. Системы Flash-мониторинга требуют сознательного сканирования датчика пользователем для получения данных об уровне глюкозы. Крупные клинические испытания продемонстрировали, что использование любого из вариантов систем НМГ снижает частоту возникновения тяжелой гипогликемии и сокращает время пребывания в диапазоне гипогликемии (<3,9 ммоль/л, <3,0 ммоль/л) при СД 1-го типа [34].

В 2021 г. НМГ вошел во все мировые стандарты контроля СД: в качестве целей гликемического контроля дополнительно стали использоваться такие показатели, как время в целевом диапазоне, время в диапазоне выше целевого и время в диапазоне ниже целевого для всех пациентов, осуществляющих самоконтроль с помощью систем НМГ.

Таким образом, НМГ повышает качество жизни, позволяя принимать обоснованные решения относительно лечения СД с помощью более оптимизированного контроля уровня глюкозы. Это приводит к улучшению здоровья и уменьшению частоты СД [35].

Благодаря все более широкому применению НМГ в настоящее время в контексте лечения и управления СД традиционная гликемическая триада преобразовалась в гексаду: ГПН, ППГ, HbA₁, время в целевом диапазоне, время в диапазоне выше целевого и время в диапазоне ниже пелевого

Заключение

Более 3 тыс. лет понадобилось человеку, чтобы понять причины и научиться диагностировать СД. Однако за последние 2 десятилетия достигнут невероятный прогресс благодаря развитию химии и физики. Будущее в развитии глюкометрии должно быть направлено на борьбу с реакцией на инородное тело при НМГ с целью улучшения переносимости сенсоров и увеличения срока их работы. Более того, технологии самоконтроля должны быть удобными для пользователей, недорогими, требовать минимального участия медицинских работников и обеспечивать длительный срок службы.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ІСМЈЕ. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГПН – глюкоза плазмы натошак

НМГ - непрерывный мониторинг глюкозы

ППГ – постпрандиальная гликемия

СД – сахарный диабет

СКГК - самоконтроль глюкозы крови

HbA₁₆ – гликированный гемоглобин

AUTEPATYPA/REFERENCES

- 1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск (дополненный). М., 2021 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, A.Iu. Maiorova. 10-i vypusk (dopolnennyi). Moscow, 2021(in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
- 2. IDF. Diabetes Atlas. Tenth edition. 2021.
- World Health Organization. Global health estimates: Deaths by cause, age, sex and country, 2000-2012. Geneva: World Health Organization, 2020.
- Ebbel B. The Ebers papyrus (p-115). Oxford University Press, Copenhagen and Oxford, 1937.
- 5. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, et al. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World J Diabetes. 2016;7(1):1-7. DOI:10.4239/wjd.v7.i1.1
- 6. Laios K, Karamanou M, Saridaki Z, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. Hormones. 2012;11:109-13. DOI:10.1007/BF03401545
- 7. Papaspyros NS. The history of diabetes. The History of Diabetes Mellitus. Second ed. Stuttgart, G. Thieme Verlag, 1964.
- Goldman R, Zajac J, Shrestha A, et al. Principles of Diabetes Mellitus. Springer International Publishing, Cham, 2017; p. 3-19. DOI:10.1007/978-3-319-18741-9_1

- 9. Willis T. Pharmaceutice rationalis, sive, Diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore, Oxford, 1674.
- 10. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2005;12(2):223-9. DOI:10.1053/j.ackd.2005.01.002; PMID: 15822058
- 11. Moodley N, Ngxamngxa U, Turzyniecka MJ, Pillay TS. Historical perspectives in clinical pathology: a history of glucose measurement. J Clin Pathol. 2015;68(4):258-64. DOI:10.1136/jclinpath-2014-202672; PMID: 25568429
- 12. Benedict SR. A reagent for the detection of reducing sugars. J Biol Chem. 1909;5:485-7.
- 13. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. Под ред. Е.А. Кост и Л.Г. Смирновой. М., 1964; с. 366 [Rukovodstvo po klinicheskim laboratornym issledovaniiam. Pod red. EA Kost, LG Smirnovoi. Moscow, 1964; p. 366 (in Russian)].
- 14. Claude Bernard (1813-1878). J Med Biogr. 2013;21(4):255-6. DOI:10.1177/0967772013508058
- 15. Баранов В.Г. Болезни эндокринной системы и обмена веществ: руководство по внутренним болезням. М.: Медицина, 1953 [Baranov VG. Bolezni endokrinnoi sistemy i obmena veshhestv: rukovodstvo po vnutrennim bolezniam. Moscow, 1953 (in Russian)].
- 16. Muller D. Studien iiber ein neues Enzym Glykoseoxydase. Biochem Z. 1928:199:136-70.
- 17. Comer. Semiquantitative specific test paper for glucose in urine. Anal Chem. 1956;28:1748-50.
- 18. Free AH, Adams EC, Kercher ML, et al. Simple specific test for urine glucose. Clin Chem. 1957;3:163-8.
- 19. Free AH, Free HM. Self testing, an emerging component of clinical chemistry. Clin Chem. 1984;30:829-38.
- 20. Cheah JS, Wong AF. A rapid and simple blood sugar determination using the Ames reflectance meter and Dextrostix system: a preliminary report. Singapore Med J. 1974;15:51-2.
- 21. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. Biochem Biophys Res Commun. 1969;36:838-43.
- 22. Allen DW, Schroeder WA, Balog J. Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin; a study of the effects of crystallization and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content. J Am Chem Soc. 1958;80:1628-34.
- 23. Peacock I. Glycosylated haemoglobin: measurement and clinical use. J Clin Pathol. 1984;37(8):841-51. DOI:10.1136/jcp.37.8.841; PMID: 6381544; PMCID: PMC498879

- 24. Zhang B, Zhang B, Zhou Z, et al. The value of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2021;21(1):82. DOI:10.1186/s12902-021-00737-2
- 25. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The Fallacy of Average: How Using HbA, Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. Diabetes Care. 2017;40:994-9. DOI:10.2337/dc17-0636
- 26. Beisswenger P, Heine RJ, Leiter LA, et al. Prandial glucose regulation in the glucose triad: Emerging evidence and insights. Endocrine. 2004;25:195-202. DOI:10.1385/ENDO:25:3:195
- 27. Bode BW. The Accuracy and Interferences in Self-monitoring of Blood Glucose. US Endocrine Disease. 2007:46-8.
- 28. Patton SR, Adherence to glycemic monitoring in diabetes, I Diabetes Sci Technol. 2015;9(3):668-75. DOI:10.1177/1932296814567709
- 29. Davis GM, Galindo RJ, Migdal AL, Umpierrez GE. Diabetes Technology in the Inpatient Setting for Management of Hyperglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2020;49(1):79-93. DOI:10.1016/j.ecl.2019.11.002
- 30. Didyuk O, Econom N, Guardia A, et al. Continuous Glucose Monitoring Devices: Past, Present, and Future Focus on the History and Evolution of Technological Innovation. J Diabetes Sci Technol. 2021;15(3):676-83. DOI:10.1177/1932296819899394
- 31. Petrie JR, Peters AL, Bergenstal RM, et al. Improving the clinical value and utility of CGM systems: issues and recommendations: a joint statement of the european association for the study of diabetes and the American diabetes association diabetes technology working group. Diabetes Care. 2017;40(12):1614-21. DOI:10.2337/dci17-0043
- 32. Marks BE, Wolfsdorf JI. Monitoring of Pediatric Type 1 Diabetes. Front Endocrinol. 2020;11:1-16. DOI:10.3389/fendo.2020.00128
- 33. Aronson R, Abitbol A, Tweden KS. First assessment of the performance of an implantable continuous glucose monitoring system through 180 days in a primarily adolescent population with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2019;21(7):1689-94. DOI:10.1111/dom.13726
- 34. Hásková A, Radovnická L, Petruželková L, et al. Real-time CGM Is Superior to Flash Glucose Monitoring for Glucose Control in Type 1 Diabetes: The CORRIDA Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. 2020;43(11):2744-50. DOI:10.2337/dc20-0112
- 35. Wan W, Skandari MR, Minc A, et al. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring for adults with type 1 diabetes compared with self-monitoring of blood glucose: the DIAMOND randomized trial. Diabetes Care. 2018;41(6):1227-34. DOI:10.2337/dc17-1821

Статья поступила в редакцию / The article received:11.05.2022

