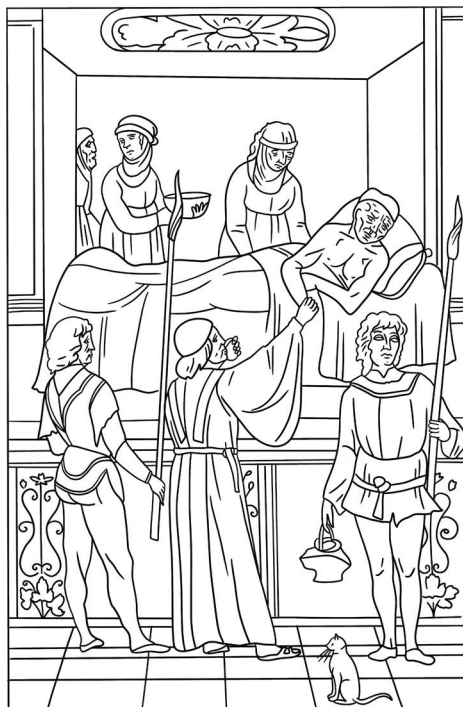


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
10.2023

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

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

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

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

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

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocor.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 мож-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 25.10.2023
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 500 экз.
Свободная цена

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 95

10.2023

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

Вопросы эндокринологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. 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. ГЛАНЦЕВ (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),
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific
and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

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

By the decision of Higher Attestation Commission
of the Russian Ministry of Education and Science the
Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included
in the List of Leading Peer-reviewed Scientific
Journals published in the Russian 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. 313)

a.antonova@omnidocor.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 ad-
vertising 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 au-
thors 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 of-
fer 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: 25.10.2023

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 10 500 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 95

10.2023

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



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



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

Issues of endocrinology

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

V.V. 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

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),

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

M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**М.В. Шестакова, О.К. Викулова,
А.В. Железнякова, И.И. Дедов,
Н.Г. Мокрышева**

Сахарный диабет 2-го типа: клинические
рекомендации против реальной клинической
практики

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**О.И. Венгржиновская, И.З. Бондаренко,
О.А. Шацкая, Н.В. Тарбаева, А.Ю. Корнелюк,
В.Ю. Калашников, М.В. Шестакова,
Н.Г. Мокрышева**

Клиническая значимость оценки экспрессии
циркулирующих миРНК и толщины
эпикардальной жировой ткани по данным
МРТ сердца у молодых пациентов с сахарным
диабетом 1-го типа

**Л.А. Сыдыкова, Н.И. Павлова, А.А. Бочуров,
В.А. Алексеев, А.В. Крылов, Х.А. Куртанов,
М.В. Шестакова**

Полиморфизм Ala54Thr гена переносчика
жирных кислот (FABP2) у пациентов
с сахарным диабетом 2-го типа в Якутии

**О.В. Калюжин, А.В. Горелов, А.Г. Малявин,
А.А. Зайцев, Е.В. Эсауленко, К.Е. Новак,
А.С. Быков**

Эффективность и безопасность
бактериального лизата OM-85 в лечении
неосложненных острых респираторных
инфекций: двойное слепое плацебо-
контролируемое многоцентровое
рандомизированное исследование

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**А.С. Северина, А.А. Цкаева, М.И. Евлоева,
М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова**

Сочетанная трансплантация почки
и фрагмента поджелудочной железы от живого
донора у пациентки с сахарным диабетом
1-го типа после программного гемодиализа

**Е.П. Нужный, К.В. Антонова, М.М. Танащян,
С.Н. Иллариошкин**

Неврологические проявления
гипопаратиреоза: сложности диагностики

EDITORIAL ARTICLE

**833 Marina V. Shestakova, Olga K. Vikulova,
Anna V. Zheleznyakova, Ivan I. Dedov,
Natalia G. Mokrysheva**

Diabetes mellitus type 2: National Russian
guidelines vs real clinical practice

ORIGINAL ARTICLES

**839 Oksana I. Vengrzhinovskaya,
Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaya,
Natalia V. Tarbaeva, Anastasya Yu. Korneluk,
Victor Yu. Kalashnikov, Marina V. Shestakova,
Natalia G. Mokrysheva**

Clinical importance of evaluation of circulating
miRNA expression and epicardial adipose tissue
thickness as predictors of cardiovascular pathology
in young patients with type 1 diabetes mellitus

**845 Liubov A. Sydykova, Nadezhda I. Pavlova,
Alexey A. Bochurov, Vladislav A. Alekseev,
Alexey V. Krylov, Khariton A. Kurtanov,
Marina V. Shestakova**

Ala54Thr polymorphism of the fatty acid
transporter gene (FABP2) in patients
with type 2 diabetes mellitus in Yakutia

**850 Oleg V. Kalyuzhin, Aleksandr V. Gorelov,
Andrey G. Malyavin, Andrey A. Zaytsev,
Elena V. Esaulenko, Ksenia E. Novak,
Anatoliy S. Bykov**

Efficacy and safety of bacterial lysate OM-85
in the treatment of uncomplicated acute
respiratory infections: a double-blind, placebo-
controlled, multicenter, randomized trial

CASE REPORTS

**859 Anastasia S. Severina, Alla A. Tskaeva,
Madina I. Yevloyeva, Minara Sh. Shamkhalova,
Marina V. Shestakova**

Simultaneous living donor pancreas-kidney
transplantation in a patient with type 1 diabetes
mellitus after program hemodialysis

**864 Evgenii P. Nuzhnyi, Ksenia V. Antonova,
Marine M. Tanashyan, Sergey N. Illarioshkin**
Neurological manifestations
of hypoparathyroidism: diagnostic difficulties

**Т.Э. Скворцова, И.А. Оганезова,
О.И. Медведева**

Прогрессирующее лучевое поражение прямой кишки: есть ли возможность выйти из замкнутого круга? Клиническое наблюдение

**870 Tatyana E. Skvortsova, Inna A. Oganezova,
Olga I. Medvedeva**

Progressive radiation-induced rectal injury: is there an opportunity to get out of a vicious circle? A clinical case

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова, М.Я. Измайлова

Преимущества агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

**876 Tatiana Yu. Demidova, Victoria V. Titova,
Maryam Ya. Izmaylova**

Advantages of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus

Т.С. Паневин, Е.Г. Зоткин, Е.А. Трошина

Аутоиммунный полиэндокринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы

**881 Taras S. Panevin, Evgeniy G. Zotkin,
Ekaterina A. Troshina**

Autoimmune polyendocrine syndrome in adults. Focus on rheumatological aspects of the problem

Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова

Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты ведения коморбидного пациента

888 Tatiana Yu. Demidova, Fatima O. Ushanova

Non-alcoholic fatty liver disease: aspects of management of a comorbid patient

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

**В.В. Салухов, Ю.Ш. Халимов, С.Б. Шустов,
А.Е. Коровин, Л.П. Чурилов**

Леонид Васильевич Соболев – первый российский диabetолог, или История незамеченного открытия

**896 Vladimir V. Salukhov, Iurii Sh. Khalimov,
Sergey B. Shustov, Aleksandr E. Korovin,
Leonid P. Churilov**

Leonid Vasilyevich Sobolev: the first Russian diabetologist, or the History of an unnoticed discovery

Сахарный диабет 2-го типа: клинические рекомендации против реальной клинической практики

М.В. Шестакова[✉], О.К. Викулова, А.В. Железнякова, И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева

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

Аннотация

Согласно Федеральному закону №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» медицинская помощь пациентам должна быть оказана в соответствии с клиническими рекомендациями (КР) по соответствующей нозологии, которые основываются на принципах доказательной медицины. В данной статье представлен анализ соответствия полноты выполнения КР по лечению больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, утвержденных Минздравом России, в реальной клинической практике. Анализ фактического состояния ведения пациентов с СД 2-го типа проведен на основе данных Федерального регистра больных СД на 01.01.2023. Установлено неполное соответствие выполнения КР в частоте измерений гликированного гемоглобина, скорости интенсификации терапии, доли назначений современных классов сахароснижающих препаратов. Обсуждаются возможные причины выявленных расхождений реальной практики с требованиями КР, а также возможные меры по преодолению этих расхождений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, клинические рекомендации, регистр сахарного диабета, реальная клиническая практика, гликированный гемоглобин, сахароснижающая терапия, система поддержки принятия врачебных решений

Для цитирования: Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет 2-го типа: клинические рекомендации против реальной клинической практики. Терапевтический архив. 2023;95(10):833–838. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202424 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

Diabetes mellitus type 2: National Russian guidelines vs real clinical practice

Marina V. Shestakova[✉], Olga K. Vikulova, Anna V. Zheleznyakova, Ivan I. Dedov, Natalia G. Mokrysheva

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

According to the “Federal Law on the Fundamentals of Protection of the Public Health”, medical care for patients should be provided in accordance with National Russian guidelines for the relevant nosology, which are based on the principles of evidence-based medicine. The article presents an analysis of the compliance with the completeness of implementation of National Russian guidelines in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) in real clinical practice. The analysis of the actual state of management of DM 2 patients was carried out from the Federal Register of diabetes as of 01.01.2023. Incomplete compliance with the guidelines on the frequency of measuring glycated hemoglobin, the rate of intensification of hypoglycemic therapy, and the appointment of new classes of hypoglycemic drugs was established. Possible reasons for the identified discrepancies between real practice and guidelines requirements are discussed, as well as possible measures to overcome these discrepancies.

Keywords: diabetes mellitus type 2, National Russian guidelines, Federal Register of diabetes, real clinical practice, glycated hemoglobin, glucose-lowering therapy, decision support system

For citation: Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Dedov II, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus type 2: National Russian guidelines vs real clinical practice. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(10):833–838. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202424

Сахарный диабет (СД) представляет собой неинфекционное социально значимое заболевание, которое бросает вызов мировому здравоохранению вследствие эпидемических темпов роста и глобального медико-социального ущерба, обусловленного тяжестью диабетических осложнений, ведущих к инвалидизации и преждевременной смерти пациентов.

Численность больных СД в мире за последние 20 лет увеличилась более чем в 3 раза. В настоящее время СД

страдает каждый 10-й житель планеты (537 млн человек), и в ближайшие 20 лет ожидается дальнейшая эскалация распространенности этого заболевания [1]. При этом пациенты с СД 2-го типа (СД 2) составляют более 90% всех больных СД [1].

В Российской Федерации официальным источником получения сведений о численности больных СД является Федеральная служба государственной статистики (Росстат), согласно которой от 2021 г. в России зарегистрировано

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института диабета, зам. дир. E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3893-9972

Викулова Ольга Константиновна – д-р мед. наук, зав. отд. эпидемиологии эндокринопатий. ORCID: 0000-0003-0571-8882

Железнякова Анна Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. эпидемиологии эндокринопатий. ORCID: 0000-0002-9524-0124

Дедов Иван Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., президент. ORCID: 0000-0002-8175-7886

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

[✉]Marina V. Shestakova. E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3893-9972

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

Anna V. Zheleznyakova. ORCID: 0000-0002-9524-0124

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

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

вано 5,1 млн больных СД [2]. Сведения Росстат обновляются единожды в году с задержкой на 1 год и не содержат информации о клиническом статусе пациентов, структуре терапии, осложнениях, причинах смерти и др.

Другим источником получения эпидемиологических данных о СД является Федеральный регистр больных СД (ФРСД), который создан в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» в 1996 г., а с 2015 г. стал онлайн-программой клинко-эпидемиологического мониторинга пациентов с СД по всей стране. ФРСД позволяет оценить как ключевые эпидемиологические показатели заболевания (распространенность, заболеваемость, смертность больных СД), так и клинический статус пациентов, а именно контроль гликемии и других лабораторных показателей, структуру терапии, частоту развития и тяжесть осложнений [3–6]. Иными словами, данные ФРСД отражают реальную клиническую практику оказания помощи больным СД.

В 2018 г. в РФ законодательно закреплено на уровне Федерального закона №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», что оказание медицинской помощи должно осуществляться в соответствии с клиническими рекомендациями (КР), утвержденными Минздравом России [7, 8]. В соответствии с Федеральным законом №323-ФЗ КР представляют собой документы, содержащие «основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи» [9].

В настоящее время актуальными являются КР, определяющие принципы диагностического и терапевтического алгоритма при СД 2, принятые и одобренные Научно-практическим советом Минздрава России в 2019 г. [10]. Обновленные КР пересмотрены и утверждены в 2022 г. Их размещение в Рубрикаторе КР (<https://cr.minzdrav.gov.ru/>) состоялось после 1 июня 2022 г., действие вступит в силу с 1 января 2024 г. [11].

В настоящей статье проведен анализ частоты контроля углеводного обмена и тактики медикаментозной терапии у российских пациентов с СД 2 в период действия утвержденных в 2019 г. КР по СД 2 у взрослых.

Анализ частоты контроля углеводного обмена по данным измерения гликированного гемоглобина

Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – основной показатель, отражающий состояние компенсации углеводного обмена у пациентов с СД [12]. Его исследование представляет огромное значение для мониторинга эффективности сахароснижающей терапии (ССТ) и своевременного принятия решения о необходимости ее интенсификации. Уровень HbA_{1c} является не только важнейшим лабораторным показателем, определяющим стратегию в лечении конкретного пациента, но и ключевым целевым индикатором качества оказания диабетологической помощи в целом [12].

Данный показатель внесен в КР как критерий оценки качества медико-санитарной и специализированной медицинской помощи при СД 2 в пункте 10 – «Проведен выбор индивидуальных целей гликемического контроля (уровней

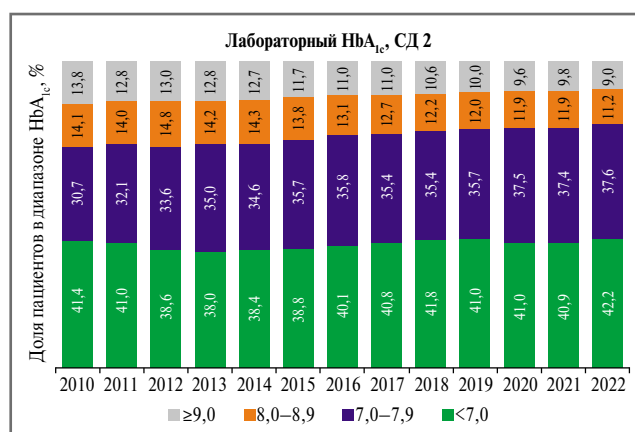


Рис. 1. Диапазоны распределения по уровню лабораторного HbA_{1c} у пациентов с СД 2, 85 регионов РФ, 2010–2022 гг. (адаптировано из статьи [6]).

Fig. 1. Ranges of distribution by the HbA_{1c} level in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2), 85 regions of the Russian Federation, 2010–2022 (adapted from the article [6]).

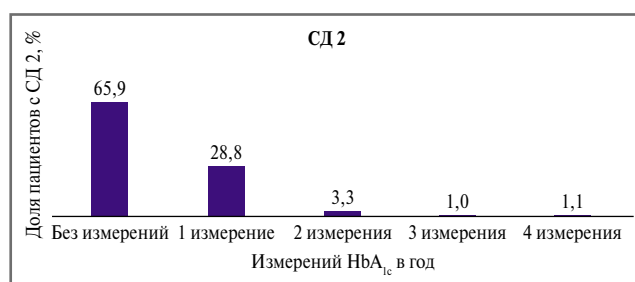


Рис. 2. Частота измерения лабораторного HbA_{1c} у пациентов с СД 2 в 2022 г., 85 регионов РФ.

Fig. 2. Frequency of HbA_{1c} measurement in patients with DM 2 in 2022, 85 regions of the Russian Federation.

гликированного гемоглобина и гликемии натощак, через 2 часа после еды и на ночь/ночью» [11]. Достижение целевого контроля гликемии является наиболее значимым в снижении риска диабетических осложнений, а HbA_{1c} – ключевой маркер эффективности проводимой терапии и основополагающий параметр, ассоциированный с риском развития осложнений и долгосрочным прогнозом пациентов с СД.

Предпочтительной является оценка данного параметра лабораторным методом, стандартизованным в соответствии с Diabetes Control and Complications Trial и The National Glycohemoglobin Standardization Programme [10–12].

Согласно КР каждому пациенту с СД 2 лечащим врачом устанавливается индивидуальный целевой уровень HbA_{1c} в зависимости от множества факторов, таких как возраст пациента, ожидаемая продолжительность жизни, наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска тяжелой гипогликемии. Для большинства пациентов с СД 2 целевым является уровень HbA_{1c} менее 7,0% [10–12].

При анализе показателей уровня HbA_{1c} при СД 2 по данным ФРСД в период 2010–2022 гг. отмечается некоторая положительная динамика: увеличение доли пациентов, достигающих целевого уровня $HbA_{1c} < 7$ и $< 8\%$, и снижение доли пациентов с выраженной декомпенсацией заболевания (уровнем $HbA_{1c} \geq 9,0\%$); **рис. 1.**

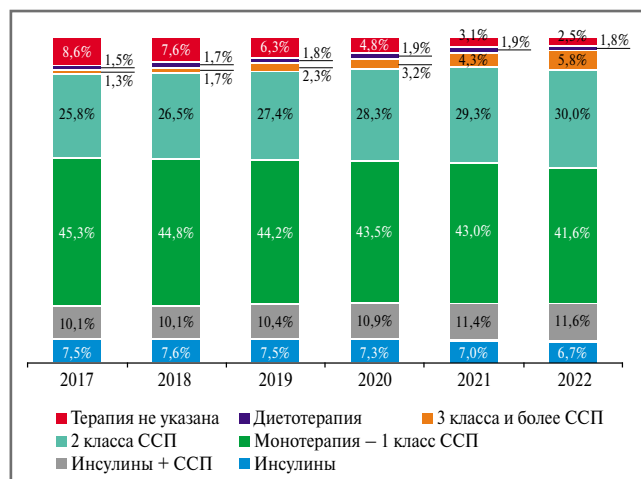


Рис. 3. Структура ССТ СД 2 в РФ в динамике 2017–2022 гг. (рисунок из статьи [6]).

Fig. 3. Trends of glucose-lowering therapy of DM 2 in the Russian Federation in 2017–2022 (Figure from the article [6]).

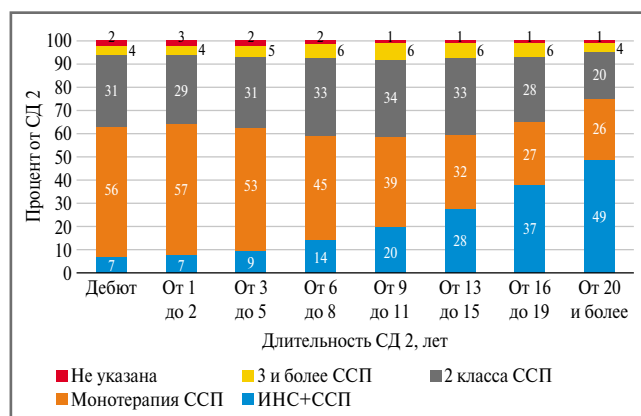


Рис. 4. Схема терапии в зависимости от длительности СД 2 при одномоментном срезе на 01.01.2023 (рис. из статьи [6]).

Fig. 4. Therapy regimen depending on the duration of DM 2: a cross-section as of 01.01.2023 (Figure from the article [6]).

В КР от 2019 г. введено отдельное положение по кратности исследования HbA_{1c} : «Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA_{1c} осуществляется каждые 3 мес. Изменение (интенсификация) ССТ при ее неэффективности (т.е. при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA_{1c}) выполняется не позднее чем через 6 мес (у лиц с низким риском гипогликемии целесообразно не позже, чем через 3 мес)» [10]. При этом оценку соответствия проводимой ССТ и прежних индивидуальных целевых значений гликемического контроля, согласно КР, «целесообразно осуществлять 1 раз в 6–12 мес», т.е. минимум 1 раз в год при условии стабильного течения СД. Именно при динамической оценке этого показателя делается вывод об эффективности назначенной ССТ.

На декабрь 2022 г. суммарно в регионах РФ показатель HbA_{1c} оценивался лабораторно хотя бы 1 раз в год только у каждого 3–4-го больного СД 2 (28,8%), при этом кратность измерений – 4 раза в год – достигалась только у 1,1% среди всех пациентов с СД 2 с лабораторно изме-

ренным показателем (рис. 2). Таким образом, несмотря на указания КР, значительная доля пациентов с СД 2 (65,9%) остается вне зоны контроля эффективности ССТ, без измерений HbA_{1c} и, соответственно, вне своевременной коррекции терапии.

Структура медикаментозной терапии СД 2: монотерапия vs комбинированная терапия

Согласно как действующим КР от 2019 г. [10], так и обновленным КР от 2022 г. [11] решение о коррекции ССТ осуществляется не позднее чем через 6 мес от ее инициации на основании мониторинга уровня HbA_{1c} :

- «Если исходный показатель HbA_{1c} находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1,0%, то лечение можно начинать с монотерапии (приоритетным препаратом является метформин при отсутствии противопоказаний) ... У части пациентов раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимущества даже при незначительном превышении целевого уровня HbA_{1c} . Эффективным считается темп снижения $HbA_{1c} \geq 0,5\%$ за 6 мес наблюдения».
- «Если исходный показатель HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень на 1,0–2,5%, то следует рассмотреть в качестве стартовой терапии комбинацию 2 сахароснижающих препаратов (ССП) ... Эффективным считается темп снижения $HbA_{1c} \geq 1,0\%$ за 6 мес наблюдения».
- «Если исходный показатель HbA_{1c} превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5%, то данная ситуация требует сочетанного назначения 2 или 3 ССП, при выраженных симптомах декомпенсации необходимо начинать инсулинотерапию ... Эффективным считается темп снижения $HbA_{1c} \geq 1,5\%$ за 6 мес наблюдения».

При инициации ССТ важно учитывать один из ключевых барьеров со стороны пациента – низкую приверженность лечению. Одним из значимых инструментов врача на пути преодоления этого барьера является сокращение количества приемов сахароснижающих препаратов в течение суток. С практической точки зрения данная задача решается преимущественным использованием препаратов с пролонгированным высвобождением при условии, что они обладают доказанным профилем безопасности.

Несмотря на очевидные указания в КР необходимости более раннего использования комбинаций ССП для эффективного контроля гликемии, анализ реальной клинической практики ССТ при СД 2 за период 2017–2022 гг. указывает на стойкое сохраняющееся преобладание назначения преимущественно монотерапии (45,3–41,6%). Лишь незначительно увеличивается доля двойных (с 25,8 до 30,0%) и тройных комбинаций ССП (с 1,3 до 5,8%), и остается стабильным число пациентов с СД 2 на инсулинотерапии (рис. 3) [6].

Очевиден факт недостаточной и отсроченной интенсификации ССТ при существующей положительной тенденции к увеличению доли комбинированной терапии. Нами проведен анализ доли монотерапии и комбинированной терапии в зависимости от длительности СД 2. Так, значимое снижение доли монотерапии (с 53 до 45%) отмечается лишь при длительности диабета 6–8 лет от дебюта СД (рис. 4), в то время как в КР указано, что интенсификация терапии необходима при недостижении цели HbA_{1c} не позднее чем через 6 мес [10, 12]. Положение о проведении «назначения/коррекции ССТ для улучшения показателей гликемического контроля» включено в критерии оценки качества медицинской помощи при СД 2 [10].

Структура медикаментозной терапии СД 2: традиционная терапия vs современная терапия

Динамические тренды ССТ продолжают отражать преимущественное назначение традиционных ССП (как в монотерапии, так и в составе двойных и тройных комбинаций) и низкую долю назначения современных препаратов с высокой безопасностью в отношении развития гипогликемических состояний и доказанными преимуществами снижения сердечно-сосудистых и ренальных рисков – ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецепторов глюконогоподобного пептида 1-го типа (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2). За период с 2010 по 2022 г. отмечается снижение использования препаратов сульфонилмочевины с 69,0 до 43,2%, увеличение доли метформина – с 44,6 до 77,0%. Доля назначения современных классов ССП остается незаслуженно низкой: иДПП-4 – 13,3%, иНГЛТ-2 – 8,7%, арГПП-1 – 1,0% [6].

Согласно КР метформин остается ключевым базовым препаратом для инициации медикаментозного лечения в монотерапии и в составе комбинированной ССТ на всем протяжении заболевания при условии переносимости препарата и отсутствии противопоказаний [10, 11]. Доказательная медицина продолжает пополняться новыми данными о возможностях применения метформина. В частности, с 2023 г. назначение этого препарата возможно с осторожностью в период беременности. Следует особо отметить, что современным требованиям оптимизации лекарственной нагрузки на пациента в наибольшей мере отвечает лекарственная форма метформина с пролонгированным высвобождением. Факт следования КР применительно к базовой терапии подтверждается структурой ССТ в ФРСД, когда мы отмечаем доминирующие позиции у метформина как в монотерапии (71,9%), так в составе двойной и тройной комбинаций препаратов.

В актуализированных КР [10, 11] особое звучание приобрели сочетающиеся с метформином современные ССП с органопротективными свойствами (арГПП-1, иНГЛТ-2). Согласно КР:

- «Рекомендуется использование иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, у пациентов СД 2 с АССЗ с целью снижения сердечно-сосудистых рисков. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)».
- «Рекомендуется использование в составе ССТ иНГЛТ-2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или с высоким риском развития ХСН с целью снижения риска смерти и прогрессирования ХСН. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)».
- «Рекомендуется применение иНГЛТ-2 или арГПП-1, обладающих доказанными кардио-васкулярными преимуществами, у пациентов с СД 2 и хронической болезнью почек (ХБП) для снижения риска прогрессирования ХБП. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)».

Согласно анализу данных ФРСД в России на 01.01.2023 г. у больных СД 2 частота развития ХБП составила 18,7%, перенесенных АССЗ – 13,7%, ХСН – 3,1% [6]. При сравнительном анализе доли назначений адресных групп препаратов иНГЛТ-2 и арГПП-1 отмечено их более частое применение в группах высокого сердечно-сосудистого риска (с АССЗ, ХБП и ХСН) по сравнению с общей когортой СД 2 (рис. 5).

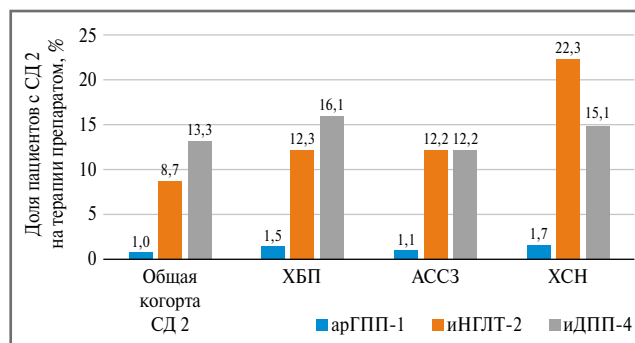


Рис. 5. Доли назначений арГПП-1, иНГЛТ-2, иДПП-4 у пациентов с СД 2 в общей когорте и в группах высокого сердечно-сосудистого риска (с АССЗ, ХБП и ХСН) при одномоментном срезе на 01.01.2023.

Fig. 5. The proportions of prescriptions of GLP-1-RA, SGLT-2, and DPP4i in patients with DM 2 in the overall cohort and in high cardiovascular risk groups (with ASCVD, CKD, and CHF): a cross-section as of 01.01.2023.

Особенно отчетливо проявляется тенденция более частого назначения иНГЛТ-2 пациентам с ХСН (до 22,3%). Эти данные свидетельствуют о том, что позиции КР о приоритетном назначении препаратов с доказанными преимуществами снижения сердечно-сосудистых и почечных рисков для целевых групп больных внедряются в клиническую практику. Тем не менее реальная потребность в назначении этих препаратов в 3–4 раза выше.

Барьеры на пути выполнения КР

Полного выполнения требований КР в области медицины в целом и в лечении СД в частности не удается достичь практически ни в одной из стран мира, и это определяется целым спектром барьеров, как со стороны врача, так и со стороны пациента [13, 14]. Со стороны врача такими барьерами могут стать недостаточные знания и опыт в лечении болезни, клиническая инертность, лимит времени на приеме для обучения пациента новой схеме терапии (особенно когда речь идет об интенсификации терапии или назначении инсулинотерапии) и, наконец, – отсутствие административной поддержки учреждения. Барьеры со стороны пациента – низкая приверженность лечению, психологическое отрицание своей болезни, финансовые трудности в приобретении лекарств (если они не покрываются страховкой). Однако, несмотря на важную роль пациента в восприятии и осуществлении всех данных ему рекомендаций, роль основного «проводника» доказательной медицины в жизнь остается у грамотного и обученного врача. Поэтому так важен процесс непрерывного образования врача в течение всей его профессиональной жизни.

Система поддержки принятия врачебных решений как мера улучшения соответствия реальной клинической практики КР

С целью соответствия положениям КР и соблюдения надлежащего диагностического и лечебного алгоритма в настоящее время активно развивается система поддержки принятия врачебных решений (СППВР), которая является одним из ключевых направлений цифрового здравоохранения, реализуемого для помощи медицинским специалистам в условиях реальной клинической практики. В 2022 г. в ФРСД внедрена СППВР, позволяющая осуществлять

контроль диагностического алгоритма и назначения рациональной терапии в соответствии с современными КР [6].

В системе ФРСД в настоящее время функционирует 5 блоков СППВР:

- Первый блок – контроль необходимой терапии, устранение нерациональных схем лечения, рекомендации по интенсификации или деинтенсификации терапии. В этом блоке СППВР анализирует показатель HbA_{1c} текущего и предшествующего визитов, получаемую в данный момент схему терапии и при отсутствии достижения целевого гликемического контроля предлагает вариант изменения терапии согласно КР.
- Второй блок – контроль внесения ключевых лабораторных параметров, необходимых для оценки клинического статуса пациента: определение HbA_{1c} , креатинина, холестерина, уровня артериального давления. При отсутствии этих показателей СППВР рекомендует их исследовать в соответствии с КР и внести в базу данных.
- Третий блок направлен на анализ ССТ в зависимости от скорости клубочковой фильтрации и рекомендует титрацию дозы или отмену терапии в соответствии с инструкционными ограничениями с целью повышения безопасности терапии. При этом скорость клубочковой фильтрации рассчитывается автоматически на основе внесенного в базу данных показателя уровня креатинина крови.
- Четвертый блок анализирует наличие сердечно-сосудистых и почечных рисков у пациентов с СД 2 и рекомендует рассмотреть назначение современных классов ССП с доказанными кардиоренальными преимуществами (иНГЛТ-2 или арГПП-1) в случае отсутствия противопоказаний и в соответствии с КР.
- Пятый прогностический блок представлен калькулятором прогноза развития ХБП в течение 5 лет.

Таким образом, ФРСД является эффективным инструментом оценки важнейших эпидемиологических параметров и качества оказания диабетологической помощи. Внедрение СППВР позволяет значительно расширить

функционал регистра в качестве важнейшей клинической информационно-аналитической платформы, направленной на повышение качества мониторинга пациентов с СД, соблюдение диагностического алгоритма и персонализацию выбора рациональной терапии в соответствии с современными КР.

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. Исследование было поддержано Государственным заданием Минздрава России НИОКТР №122012100183-1.

Funding source. The study was supported by the Governmental Task, assignment NIOKTR 122012100183-1.

Благодарность. Авторы выражают благодарность ЗАО «Астон Консалтинг», обеспечивающему техническое сопровождение Федерального регистра сахарного диабета в онлайн-формате.

Grateful. The authors express their gratitude to CJSC "Aston Consulting", which provides technical support to the Federal Register of Diabetes Mellitus in an online format.

Список сокращений

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа
АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2
КР – клинические рекомендации
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

СППВР – система поддержки принятия врачебных решений
ССП – сахароснижающий препарат
ССТ – сахароснижающая терапия
ФРСД – Федеральный регистр больных сахарным диабетом
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>. Accessed: 31.05.2023.
2. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. Росстат. М., 2021. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>. Ссылка активна на 31.05.2023 [Zdravookhranenie v Rossii. 2021. Statisticheskii sbornik. Rosstat. Moscow, 2021. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>. Accessed: 31.05.2023 (in Russian)].
3. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. *Сахарный диабет*. 1998;1(1):7-18 [Dedov II. Sakharnyy diabet v Rossiyskoy Federatsii: problemy i puti resheniya. *Diabetes Mellitus*. 1998;1(1):7-18 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-6209
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и струк-

- тура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9686
5. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4-13 [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(10):4-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000364

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-23 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104-23 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13035
7. Федеральный закон от 25 декабря 2018 г. №489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций». Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314269. Ссылка активна на 31.05.2023 [Federal Law of December 25, 2018 №489-FZ "On Amendments to Article 40 of the Federal Law "On Compulsory Health Insurance in the Russian Federation" and the Federal Law "On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation" on Clinical Recommendations." Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314269. Accessed: 31.05.2023 (in Russian)].
8. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 20 мая 2021 г. №17-4/И/1-7530 «Об обеспечении готовности медицинских организаций к переходу на работу в соответствии с клиническими рекомендациями с 1 января 2022 г.». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400793681/?ysclid=lnvlu g798k484157764>. Ссылка активна на 31.05.2023 [Letter from the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 20, 2021. №17-4/AND/1-7530 On ensuring the readiness of medical organizations to transfer to work in accordance with clinical recommendations from January 1, 2022. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400793681/?ysclid=lnvlu g798k484157764>. Accessed: 31.05.2023 (in Russian)].
9. Омеляновский В.В., Сухоруких О.А., Лукьянцева Д.В., и др. Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации. М.: «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019 [Omel'ianovskii VV, Sukhorukikh OA, Luk'iantseva DV, et al. Metodicheskie rekomendatsii po provedeniiu otsenki nauchnoi obosnovannosti vkluchaemoi v klinicheskie rekomendatsii informatsii. Moscow: «Tsentr ekspertizy i kontrolya kachestva meditsinskoy pomoshchi» Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2019 (in Russian)].
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;2. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2. Ссылка активна на 31.05.2023 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;2. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2. Accessed: 31.05.2023 (in Russian)].
11. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2. Ссылка активна на 31.05.2023 [Clinical guidelines "Type 2 diabetes mellitus in adults." Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2. Accessed: 31.05.2023 (in Russian)].
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2021;24(S1):1-235 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
13. Rushforth B, McCrorie C, Glidewell L, et al. Barriers to effective management of type 2 diabetes in primary care: qualitative systematic review. *Br J Gen Pract*. 2016;66(643):e114-27. DOI:10.3399/bjgp16X683509
14. Correa VC, Lugo-Agudelo LH, Aguirre-Acevedo DC, et al. Individual, health system, and contextual barriers and facilitators for the implementation of clinical practice guidelines: a systematic metareview. *Health Res Policy Syst*. 2020;18(1):74. DOI:10.1186/s12961-020-00588-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2023



Клиническая значимость оценки экспрессии циркулирующих миРНК и толщины эпикардиальной жировой ткани по данным МРТ сердца у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

О.И. Венгржиновская[✉], И.З. Бондаренко, О.А. Шашкая, Н.В. Тарбаева, А.Ю. Корнелюк, В.Ю. Калашников, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

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

Аннотация

Сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) при сахарном диабете 1-го типа (СД 1) предшествуют бессимптомные изменения в геометрии сердца. Одними из ранних показателей начала ремоделирования сердца и одновременно предикторами неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза являются утолщение эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), секретирующей ряд адипокинов, и кардиоспецифические миРНК. Для повышения эффективности первичной профилактики ССЗ у молодых пациентов с СД 1 провели поиск новых структурно-функциональных и эпигенетических маркеров.

Цель. Оценить состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с T1-картированием при СД 1 без ССЗ. Выявить связь эпигенетических маркеров (циркулирующие miR-126-5p, miR-21-5p) и адипокинов с состоянием ССС при СД 1. Предложить персонализированный подход для пациентов с СД 1 с начальными признаками ремоделирования миокарда и/или при отклонениях кардиоспецифических миРНК.

Материалы и методы. В исследование включили 40 пациентов: 30 с СД 1 (возраст 26,2±7,4 года), 10 без СД 1 (26,4±8,2 года). Пациентам провели общеклиническое обследование, биоимпедансометрию, электрокардиографию, МРТ сердца с T1-картированием, определение адипонектина, резистина, висфатина, N-концевого натрийуретического пептида проВ-типа, miR-126-5p, miR-21-5p.

Результаты. У пациентов с СД 1 выявили более низкие уровни кардиопротективного miR-126-5p ($p=0,046$). По данным МРТ сердца при СД 1 выявили признаки ремоделирования миокарда – утолщение межжелудочковой перегородки ($p=0,001$), задней стенки ($p=0,012$) и относительной толщины стенок ($p=0,048$) левого желудочка, увеличение толщины ЭЖТ ($p=0,001$). У 16% пациентов из группы СД 1 обнаружили диффузный фиброз миокарда. При СД 1 увеличена экспрессия висфатина ($p=0,036$) и снижена экспрессия адипонектина ($p=0,043$).

Заключение. При СД 1 уже в молодом возрасте наблюдаются структурно-функциональные изменения ССС (в том числе утолщение ЭЖТ), смещение экспрессии miR-126-5p и адипокинового профиля. При СД 1 у 16% пациентов выявили диффузный фиброз миокарда. Полученные данные могут быть использованы для выделения групп повышенного риска развития ССЗ при СД 1 и послужить основой для определения срока начала превентивной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, МРТ сердца, T1-картирование, T1 mapping, висфатин, резистин, адипонектин, миРНК, miR-126-5p, miR-21-5p, биоимпедансометрия

Для цитирования: Венгржиновская О.И., Бондаренко И.З., Шашкая О.А., Тарбаева Н.В., Корнелюк А.Ю., Калашников В.Ю., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Клиническая значимость оценки экспрессии циркулирующих миРНК и толщины эпикардиальной жировой ткани по данным МРТ сердца у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Терапевтический архив. 2023;95(10):839–844.

DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202426

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Венгржиновская Оксана Игоревна – врач-эндокринолог
отд. координации оказания стационарной помощи.
E-mail: vengrzhinovskay@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3370-8630

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

Шашкая Ольга Александровна – канд. мед. наук,
врач-эндокринолог, науч. сотр. отд. кардиологии и сосудистой
хирургии. ORCID: 0000-0003-1831-8052

Тарбаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук,
врач-рентгенолог, зав. отд.-нием компьютерной
и магнитно-резонансной томографии.
ORCID: 0000-0001-7965-9454

Корнелюк Анастасия Юрьевна – врач-рентгенолог отд.-ния
компьютерной и магнитно-резонансной томографии.
ORCID: 0009-0007-4475-8752

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

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук,
проф., врач-эндокринолог, дир. Института диабета, зам. дир.
ORCID: 0000-0003-3893-9972

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,
проф., врач-эндокринолог, врач высшей квалификационной
категории, зав. каф. персонализированной и трансляционной
медицины, дир. ORCID: 0000-0002-9717-9742

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

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

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

Natalia V. Tarbaeva. ORCID: 0000-0001-7965-9454

Anastasya Yu. Korneluk. ORCID: 0009-0007-4475-8752

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

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

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

Clinical importance of evaluation of circulating miRNA expression and epicardial adipose tissue thickness as predictors of cardiovascular pathology in young patients with type 1 diabetes mellitus

Oksana I. Vengrzhinovskaya[✉], Irina Z. Bondarenko, Olga A. Shatskaya, Natalia V. Tarbaeva, Anastasya Yu. Korneluk, Victor Yu. Kalashnikov, Marina V. Shestakova, Natalia G. Mokrysheva

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) in type 1 diabetes mellitus (T1DM) is preceded by asymptomatic changes in the geometry of the heart. The only symptoms of the beginning of cardiac remodeling and concomitant predictors of an unfavorable cardiovascular prognosis are: thickening of epicardial fat (EAT), secreting a number of adipokines, and cardiospecific miRNAs. To improve the effectiveness of prevention of CVD in young patients with DM1, a search was made for structural-functional and epigenetic markers.

Aim. To assess the state of the cardiovascular system according to MRI-heart with T1 mapping in T1DM without CVD. To reveal the relationship of epigenetic markers (circulating miR-126-5p, miR-21-5p) and adipokines with cardiovascular system in T1DM. Suggested personalized approach to patients with T1DM with initial manifestations of joint remodeling and/or exclusion of cardiospecific microRNA.

Materials and methods. The study included 40 patients: 30 with T1DM (age 26.2±7.4 years), 10 without T1DM (26.4±8.2). The patients underwent a general clinical examination, bioimpedancemetry, electrocardiography, MRI of the heart with T1 mapping, determination of adiponectin, resistin, visfatin, NT-proBNP, miR-126-5p, miR-21-5p.

Results. Patients with T1DM had lower levels of cardioprotective miR-126-5p ($p=0.046$). According to MRI of the heart in T1DM, signs of vascular remodeling were revealed – thickening of the interventricular septum ($p=0.001$), posterior wall ($p=0.012$) and relative size of the walls ($p=0.048$) of the left ventricle, an increase in EAT density ($p=0.001$). Diffuse vascular fibrosis was found in 16% of patients from the T1DM group. Also, in T1DM, the expression of visfatin is increased ($p=0.036$) and adiponectin is reduced ($p=0.043$).

Conclusion. Structural and functional changes in the cardiovascular system (including thickening of the EAT), shifts in miR-126-5p expression and adipokines profile are observed already at a young age in patients with T1DM. In T1DM, diffuse vascular fibrosis is detected in 16% of patients. The data obtained were used to identify the group increased risk of developing CVD in T1DM and served as the basis for determining the timing of the start of preventive therapy.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, MRI-heart, T1 mapping, visfatin, resistin, adiponectin, microRNA, miR-126-5p, miR-21-5p, impedance measurement

For citation: Vengrzhinovskaya OI, Bondarenko IZ, Shatskaya OA, Tarbaeva NV, Korneluk AYU, Kalashnikov VYu, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Clinical importance of evaluation of circulating miRNA expression and epicardial adipose tissue thickness as predictors of cardiovascular pathology in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(10):839–844. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202426

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) – одно из наиболее распространенных заболеваний, поражающих молодое трудоспособное население. По данным Государственного регистра СД, в 2021 г. СД выявлен у 4 799 552 человек (3,23% населения Российской Федерации) [1]. Преобладающая доля (более 1/3) причин смертности трудоспособного населения с СД 1 приходится на сердечно-сосудистые события [2], что обуславливает необходимость персонализированного подхода к молодым пациентам с СД 1.

В настоящее время для молодых пациентов с СД 1 не разработана стратификация риска развития сердечно-сосудистой патологии. Скрининг сердечно-сосудистой патологии ограничивается ежегодной электрокардиографией, при отсутствии жалоб более углубленное кардиологическое обследование не проводится. В свою очередь, именно для молодых пациентов с СД 1 описан феномен «Died in bed», точного объяснения которому нет до сих пор. Это подчеркивает необходимость выделения групп повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД 1 и использования более чувствительных методов диагностики.

Среди актуальных и чувствительных методов диагностики сердечно-сосудистой патологии используют лабораторные маркеры и инструментальные методы. Особый интерес представляет проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с технологией T1-картирования. Данный метод основан на измерении времени расслабления миокарда при T1-картировании. Преимущества в сравнении с методикой классической МРТ сердца заключаются в возможности проведения количественной оценки зон фиброза миокарда и выявления диффузного фиброза, со-

стояния внеклеточного матрикса, построения пиксельной модели сердца с выделением зон фиброза [3]. В настоящее время референтные значения для T1-картирования не определены, по этой причине за основу берутся показатели, полученные в здоровых группах исследования [4].

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) гормонально активная, она вырабатывает ряд адипокинов, непосредственно влияющих на сердце и его сосуды из-за анатомической близости [5]. Адипокины выполняют роль медиаторов кардиометаболических взаимоотношений. Дисбаланс между уровнем провоспалительных и противовоспалительных адипокинов способствует развитию сердечно-сосудистых патологий. Протекторную роль для кардиомиоцитов играет адипонектин, но его уровень экспрессии снижается при увеличении толщины и объема ЭЖТ [6]. При нормальном уровне экспрессии адипонектин повышает чувствительность кардиомиоцитов к инсулину [7], снижает секрецию фактора некроза опухоли α , пролиферацию гладкомышечных клеток, замедляя прогрессию развития атеросклероза.

В случае дисбаланса усиливается действие провоспалительных адипокинов на кардиомиоциты. Усугубляет данный дисбаланс утолщение ЭЖТ, прямо пропорционально усиливающее секрецию резистина, висфатина и других провоспалительных адипокинов [8]. Висфатин ускоряет процессы фиброза в миокарде, пагубно влияет на атерогенез и усиливает каскад воспалительных реакций [9]. Резистин усиливает инсулинорезистентность (снижает утилизацию глюкозы скелетными мышцами) и, по данным одного из исследований, ухудшает течение ишемической болезни сердца [10].

Помимо влияния адипокинов на состояние сердца накопление ЭЖТ смещает физиологическую ось сердца,

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов (Q1; Q3 [Me])**Table 1. Clinical characteristics of patient groups (Q1; Q3 [Me])**

	СД 1 (n=30)	Без СД 1 (n=10)	p*
Мужчины/женщины	14/16	4/6	0,794
Возраст, лет	22; 30,2 [26]	24; 31,5 [26]	0,131
ИМТ, кг/м ²	19,9; 24,12 [22,25]	20; 23,8 [21,05]	0,432
Содержание жира, %	16,8; 27,8 [20,4]	15,7; 25,9 [19,5]	0,450

* Здесь и далее в табл. 2–4: по критерию Манна–Уитни.

Таблица 2. Характеристика адипокинового профиля (Q1; Q3 [Me])**Table 2. Characterization of the adipokines profile (Q1; Q3 [Me])**

	СД 1 (n=30)	Без СД 1 (n=10)	p*
Адиопонектин, мкг/мл	6,32; 9,8 [7,35]	8,12; 13,35 [9,5]	0,043
Резистин, нг/мл	4,29; 6,4 [4,85]	2,88; 6,2 [5,34]	0,612
Висфатин, нг/мл	58,32; 95,1 [76,65]	42,61; 78,2 [54,8]	0,036

нарушая его сократительную функцию и вызывая ремоделирование миокарда [11]. По данным когортного исследования подтверждено неблагоприятное влияние увеличения толщины и объема ЭЖТ на сердечно-сосудистый прогноз [12]. Одним из самых точных и объективных методов диагностики структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и оценки толщины ЭЖТ является МРТ сердца. Данный метод позволяет оценить основные структурные параметры сердца, наличие диффузного фиброза миокарда и спрогнозировать развитие жизнеугрожающих аритмий и сердечной недостаточности [13]. МРТ сердца также используют в диагностике диастолической дисфункции (частая патология при СД), которая в большинстве случаев протекает бессимптомно [14].

Особую актуальность для прогнозирования и влияния на течение ССЗ набирают микроРНК (миРНК). Это класс малых некодирующих РНК длиной 18–25 нуклеотидов, регулирующих около 1/3 генома на посттранскрипционном уровне. Их определение возможно как внутриклеточно, так и в различных биологических жидкостях (кровь, слюна, моча), что обуславливает интерес к ним как к ранним биомаркерам многих патологий. Но в настоящее время отсутствие стандартов в обработке образцов, методах анализа и интерпретации результатов не позволяет применять их повсеместно. Если говорить о специфических циркулирующих миРНК у пациентов с СД 1, то наибольшее количество исследований описывает miR-126-5p и miR-21-5p [15]. Для выявления их роли в прогнозе ССЗ у пациентов с СД 1 мы оценили их уровни и сопоставили с результатами МРТ сердца с T1-картированием. MiR-126-5p выбрана как кардиопротективная миРНК, учитывая ее подтвержденное замедление атерогенеза и снижение дисфункции эндотелиальных клеток [16]. Роль miR-21-5p неоднозначна.

Таблица 3. Уровни циркулирующих миРНК (Q1; Q3 [Me])**Table 3. Circulating miRNA levels (Q1; Q3 [Me])**

	СД 1 (n=30)	Без СД 1 (n=10)	p*
miR-126-5p	0,01; 0,25 [0,0131]	0,013; 0,026 [0,0134]	0,046
miR-21-5p	–	–	–

Таблица 4. Показатели МРТ сердца (Q1; Q3 [Me])**Table 4. Heart MRI parameters (Q1; Q3 [Me])**

	СД 1 (n=30)	Без СД 1 (n=10)	p*
МЖП, см	0,6; 0,81 [0,73]	0,47; 0,62 [0,6]	0,001
ЗСЛЖ, см	0,45; 0,56 [0,5]	0,4; 0,5 [0,45]	0,012
ОТС, см	0,16; 0,22 [0,19]	0,15; 0,147 [0,16]	0,048
ЭЖТ, см	0,5; 0,8 [0,6]	0,3; 0,5 [0,4]	0,001
T1+ КУ	451; 547,5 [499]	421; 524 [463]	0,469

Примечание. T1+КУ – картирование по T1 после контрастного усиления (КУ).

По данным ряда исследований, она выступает в качестве маркера неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза, влияя на гипертрофию миокарда, усиливает фибротические процессы в миокарде [17], способствует развитию сердечной недостаточности и ассоциирована с тяжестью течения ишемической болезни сердца [18]. Но в последние годы стали появляться исследования, показывающие ее кардиопротективные свойства при инфаркте миокарда путем улучшения ангиогенеза и замедления апоптоза кардиомиоцитов [19]. В связи с отсутствием общепринятых референтных значений для уровней циркулирующих miR-126-5p и miR-21-5p в исследовании за них приняты показатели в группе контроля.

Для оценки состава тела у пациентов с СД 1 и их сверстников без диабета использовали метод измерения композиционного состава тела – биоимпедансометрию. В исследовании актуальность применения биоимпедансометрии обуславливает элиминацию ошибок при оценке показателей МРТ сердца и адипокинового профиля.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 2020 по 2022 г. В исследование вошли 40 пациентов, разделенных на 2 группы: 30 человек с СД 1 и 10 человек без СД 1. Критерии включения: возраст от 18 до 40 лет включительно, длительность СД 1 от 1 года до 15 лет и отсутствие СД, индекс массы тела (ИМТ) – от 18,5 до 29,9 кг/м². Критерии исключения: наличие диабетической нейропатии, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², синдром диабетической стопы, диабетическая ретинопатия, артериальная гипертензия любой степени и другие ССЗ, инсульт.

Анализ данных проведен с помощью программ IBM SPSS Statistics 27 (2020 г.), Microsoft Excel 2019. Параметры исследования: Me [25; 75] – медиана, 25 и 75-й перцентили; n – объем анализируемой подгруппы; r – коэффициент линейной корреляции; p – достигнутый уровень статистической значимости. Различия значений частот в подгруппах оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%, или p<0,05.

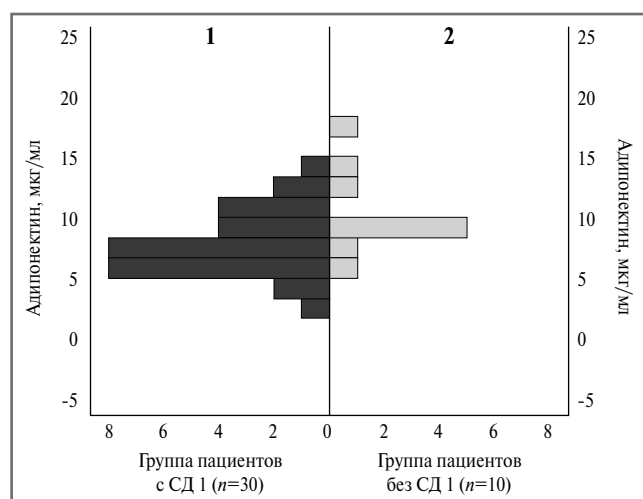


Рис. 1. Уровень экспрессии адипонектина.

Fig.1. Adiponectin expression level.

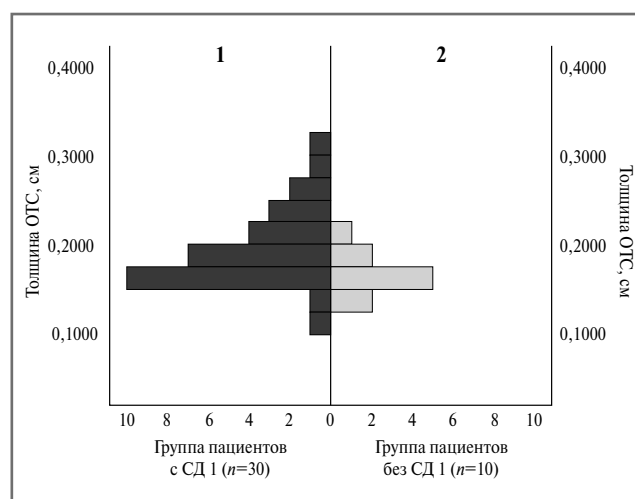


Рис. 3. ОТС ЛЖ.

Fig. 3. Relative wall thickness of the left ventricle.

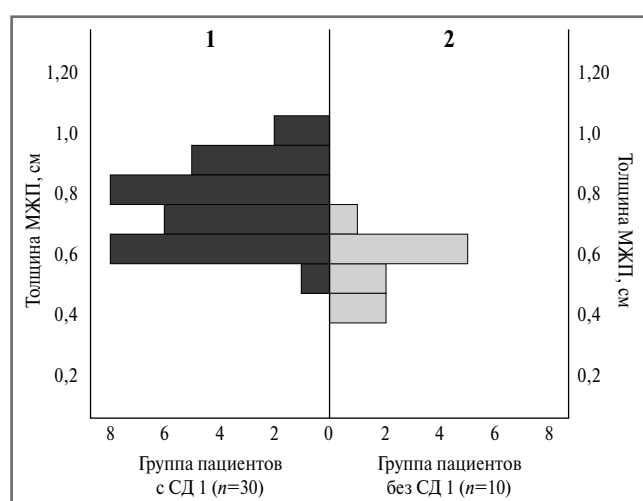


Рис. 2. Толщина МЖП.

Fig. 2. Thickness of the interventricular septum.

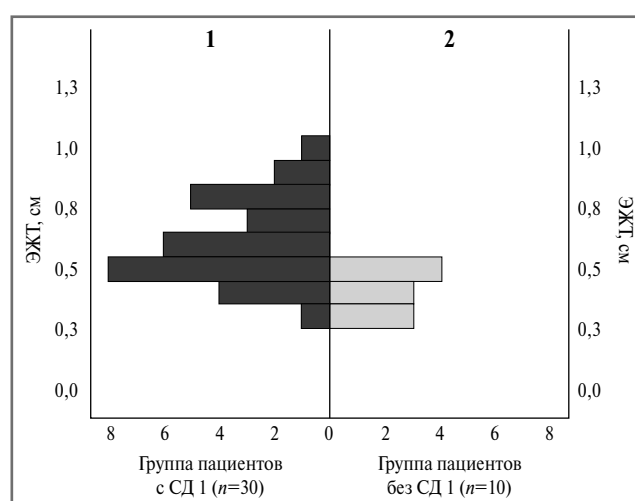


Рис. 4. Толщина ЭЖТ.

Fig. 4. Thickness of epicardial adipose tissue.

План обследования групп: консультация эндокринолога и кардиолога; клинический (Sysmex XN-1000) и биохимический (Architect c8000) анализы крови; гликированный гемоглобин [D-10 Bio-Rad, референтный интервал (РИ) 4–6%], тиреотропный гормон (Cobas6000, РИ 0,25–3,5 мМЕ/л). Количественное измерение адипонектина, резистина, висфатина и уровня N-концевого натрийуретического пептида проВ-типа (NT-proBNP). Содержание висфатина определяли иммуноферментным методом (BioVendor). РИ: адипонектин 18–39 мкг/мл, резистин 3,5–6,2 нг/мл, NT-proBNP 0–125 пг/мл, висфатин 9,8–282 нг/мл. Оценка уровня экспрессии циркулирующих miR-126-5p и miR-21-5p проводили с применением qRealTime-PCR (праймеры stem-loop). Регистрацию электрокардиограммы (Cardioline ECG200s), МРТ сердца (GE SIGNA Pioneer 3.0 T, с введением гадолиния 0,2 мл/кг), толщину ЭЖТ измеряли в конце систолы кпереди от правого желудочка, расчет по T1-mapping (MOLLI – modified look-locker inversion recovery), со съемкой до контраста и на 15 мин после контраста; биоимпедансометрия (InBody 770).

Цель исследования – изучить вклад эпигенетических маркеров (циркулирующие miR-126-5p и miR-21-5p) и адипокинов (адипонектин, висфатин, резистин) в развитие структурно-функциональной перестройки ССС при СД 1 по данным МРТ сердца с применением T1-картирования.

В будущем будет предложен алгоритм выделения групп повышенного риска развития кардиоваскулярной патологии при СД 1 в молодом возрасте.

Результаты

Группы пациентов с СД 1 и без такового сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, процентному содержанию мышечной и жировой ткани. Клиническая характеристика участников исследования представлена в **табл. 1**.

При оценке адипокинового профиля среди групп выявлены значения, указанные в **табл. 2**.

Уровень NT-proBNP в обеих группах был в РИ, различий между группами не выявлено. В группе пациентов с СД 1 обращает на себя внимание достоверное снижение адипонектина ($p=0,043$), **рис. 1**; увеличение висфатина ($p=0,036$).

В обеих группах провели оценку уровня экспрессии циркулирующих мРНК (miR-126-5p и miR-21-5p). Полученные значения приведены в **табл. 3**.

В группе пациентов с СД 1 обнаружен более низкий уровень кардиопротективного miR-126-5p ($p=0,046$) по сравнению с группой без СД 1.

Несмотря на соблюдение правил хранения образцов и методов анализа, из 40 образцов циркулирующего miR-21-5p экспрессия выявлена всего в 5 (одна в группе пациентов без СД 1 и четыре в группе пациентов с СД 1). В связи с этим анализ miR-21-5p не проводился.

Данные о структурно-функциональном состоянии сердца, полученные при проведении МРТ с T1-картированием, приведены в **табл. 4**.

В группе пациентов с СД 1 отмечено увеличение толщины межжелудочковой перегородки – МЖП ($p=0,001$), **рис. 2**; задней стенки межжелудочковой перегородки – ЗСЛЖ ($p=0,012$), относительной толщины стенки – ОТС ($p=0,048$), **рис. 3**; увеличение толщины ЭЖТ ($p=0,001$), **рис. 4**.

При оценке с помощью T1-картирования у 5 пациентов (16% от группы СД 1) выявлен диффузный фиброз миокарда, в группе контроля ни у одного из участников исследования такие изменения не выявлены.

В ходе исследования получили положительные корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с СД 1. Резистин с уровнем экспрессии miR-21-5p ($p=0,033$; $r=0,388$); висфатин с толщиной МЖП ($p=0,009$; $r=0,405$); висфатин с толщиной ЗСЛЖ ($p=0,041$; $r=0,324$); висфатин с ОТС ($p=0,031$; $r=0,341$). Получили отрицательные взаимосвязи в группе пациентов с СД 1: фракция выброса (ФВ) с толщиной ЗСЛЖ ($p=0,048$; $r=-0,314$) и ФВ с толщиной ЭЖТ ($p=0,025$; $r=-0,355$).

Обсуждение

Принимая во внимание отсутствие валидизированных шкал для стратификации сердечно-сосудистого риска, высокий уровень инвалидизации, кардиоваскулярных осложнений и смертности среди пациентов с СД 1, вопрос о пересмотре терапевтической тактики среди данной группы стоит крайне остро. Трудность в отношении диагностики ССЗ при СД 1 обусловлена отсутствием клинических проявлений на раннем обратимом этапе.

В ходе исследования у молодых пациентов с СД 1 отсутствовали данные явной патологии кардиоваскулярной системы. Однако при проведении сравнительного анализа со сверстниками без СД выявили, что при СД 1 отмечается тенденция к ремоделированию миокарда, которая в свою очередь является первой ступенью к развитию дисталической дисфункции и хронической сердечной недостаточности. При более глубоком исследовании кардиоваскулярной системы, проведении МРТ сердца также выявлена тенденция к ремоделированию миокарда, увеличение толщины ЭЖТ, но в связи с отсутствием стандартизированных показателей ЭЖТ не представляется возможным обозначить эти изменения как патологию ССС. По результатам T1-картирования почти у каждого 6-го пациента выявлен диффузный фиброз миокарда, хотя выборка была небольшой. У сверстников без СД 1 подобные изменения не выявлены. Возможно, эти результаты могут частично объяснить феномен «Died in bed». Для получения более точных данных по распространенности диффузного фиброза миокарда среди молодых пациентов с СД 1 необходимо проведение более обширных клинических исследований. Мы также предлагаем выделять пациентов с признаками ремоделирования миокарда в группу высокого риска развития ССЗ для подбора персонализированной терапии.

Уровень провоспалительного адипокина – висфатина в исследовании имел четкую положительную связь с показателями патологического ремоделирования миокарда по данным МРТ сердца. Учитывая, что высокотехнологичные методы диагностики малодоступны в регионах России, полезно выделять группы высокого сердечно-сосудистого риска среди пациентов с СД 1 посредством лабораторной диагностики – контроля адипокинового профиля.

За последние два десятилетия многочисленные исследования в области идентификации биомаркеров и разработки таргетной терапии выдвинули на первый план изучение miРНК. Уже существуют работы, демонстрирующие кардиопротективное воздействие экзосомальных miРНК (miR-126-5p и miR-21-5p) стволовых клеток [20]. Здесь показаны более низкие уровни кардиопротективного miR-126-5p в группе пациентов с СД 1. В этой связи можно предположить, что в будущем будет востребовано воздействие на уровень экспрессии miРНК посредством таргетной терапии.

Заключение

У пациентов с СД 1 наблюдались более низкие уровни кардиопротективного miРНК – miR-126-5p. У молодых пациентов с СД 1 без ССЗ больше толщина ЭЖТ, чем у их здоровых сверстников.

По данным МРТ сердца у пациентов с СД 1 выявили начальные признаки ремоделирования миокарда, а у некоторых пациентов с СД 1 без ССЗ выявили диффузный фиброз миокарда. Увеличение экспрессии висфатина у пациентов с СД 1 имеет положительную корреляционную связь с показателями геометрии сердца – толщиной МЖП, ЗСЛЖ и ОТС. Увеличение толщины ЭЖТ у молодых пациентов с СД 1 отрицательно влияет на ФВ ЛЖ.

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.

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.

Источник финансирования. Госзадание «Дисфункция миокарда и формирование сердечной недостаточности в исходе морфологических, молекулярно-генетических и биохимических нарушений в сердечной мышце у пациентов с эндокринопатией». НИР №123021000043-0.

Funding source. The study was supported by the Governmental Task, assignment number 123021000043-0.

Список сокращений

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
ЛЖ – левый желудочек
миРНК – микроРНК
МЖП – межжелудочковая перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОТС – относительная толщина стенки

РИ – референтный интервал
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ФВ – фракция выброса
ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань
NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид проВ-типа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the diabetes register data as of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):35-46 [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(1):35-46 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12458
3. Баев М.С., Рыжков А.В., Гаврилова Е.А., Труфанов Г.Е. Клиническое применение Т1-картирования миокарда: обзор литературы и первый опыт клинического применения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):17-26 [Baev MS, Ryzhkov AV, Gavrilova EA, Trufanov GE. Clinical application of T1 mapping of the myocardium: a review of the literature and the first experience of clinical application. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):17-26 (in Russian)]. DOI:10.29001/2073-8552-2022-37-1-17-26
4. Reiter G, Reiter C, Kräuter C, et al. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation. *Eur J Radiol*. 2018;109:223-34. DOI:10.1016/j.ejrad.2018.10.011
5. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:1. DOI:10.1186/1475-2840-5-1
6. Мустафина И.А., Ионин В.А., Долганов А.А., и др. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4872 [Mustafina IA, Ionin VA, Dolganov AA, et al. Role of epicardial fat tissue in the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4872 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4872
7. Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res*. 2005;46(7):1369-79. DOI:10.1194/jlr.M400373-JLR200
8. Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol*. 2010;105(12):1831-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.01.368
9. Bailey SD, Loredi-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
10. Moon B, Kwan JJ-M, Duddy N, et al. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(1):E106-15. DOI:10.1152/ajpendo.00457.2002
11. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2009;30(7):850-6. DOI:10.1093/eurheartj/ehn573
12. Ding J, Hsu FC, Harris TB, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):499-504. DOI:10.3945/ajcn.2008.27358
13. Ambale-Venkatesh B, Armstrong AC, Liu CY, et al. Diastolic function assessed from tagged MRI predicts heart failure and atrial fibrillation over an 8-year follow-up period: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(4):442-9. DOI:10.1093/ehjci/etj189
14. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.01.022
15. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? *Профилактическая медицина*. 2018;21(6):142-50 [Gareev IF, Beylerli OA. Circulating microRNAs as biomarkers: what are perspectives? *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(6):142-50 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201821061142
16. Nazari-Jahantigh M, Egea V, Schober A, Weber C. MicroRNA-specific regulatory mechanisms in atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;89(Pt. A):35-41. DOI:10.1016/j.yjmcc.2014.10.021
17. Zhang Y, Yuan B, Xu Y, et al. MiR-208b/miR-21 Promotes the Progression of Cardiac Fibrosis Through the Activation of the TGF- β 1/Smad-3 Signaling Pathway: An in vitro and in vivo Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:924629. DOI:10.3389/fcvm.2022.924629
18. Стоногина Д.А., Желанкин А.В., Аксельрод А.С., и др. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС: достижения и трудности последних лет. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(1):17-24 [Stonogina DA, Zhelankin AV, Akselrod AS, et al. Circulating microRNAs as biomarkers of the risk of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease: achievements and difficulties in recent years. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2019;12(1):17-24 (in Russian)]. DOI:10.17116/kardio2019120117
19. Sothivel V, Hasan MY, Saffian SM, et al. Revisiting miRNA-21 as a Therapeutic Strategy for Myocardial Infarction: A Systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(3):393-406. DOI:10.1097/FJC.0000000000001305
20. Moghaddam AS, Afshari JT, Esmaeili SA, et al. Cardioprotective microRNAs: Lessons from stem cell-derived exosomal microRNAs to treat cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2019;285:1-9. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.016

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Полиморфизм Ala54Thr гена переносчика жирных кислот (*FABP2*) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в Якутии

Л.А. Сыдыкова^{✉1}, Н.И. Павлова², А.А. Бочуров², В.А. Алексеев², А.В. Крылов², Х.А. Куртанов¹, М.В. Шестакова³

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрнауки России, Якутск, Россия;

²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» Минобрнауки России, Якутск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить вклад генетического полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* в риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2) среди популяции якутов.

Материалы и методы. В исследование включили участников, заполнивших анкету, одобренную локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», и добровольно подписавших информированное согласие на проведение генетического исследования. Выборка состояла из 181 пациента с диагнозом СД 2 эндокринологического отделения ГБУ «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи». Группой сравнения стала выборка из 336 добровольцев якутской этнической принадлежности без хронических заболеваний. Для проведения молекулярно-генетического анализа образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови. Однонуклеотидный полиморфизм определяли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Исследование показало, что полиморфизм в гене *FABP2* имеет влияние на антропометрические показатели и биохимические показатели крови. Риск развития СД 2 в 1,7 раза был выше у носителей генотипа Ala/Thr (отношение шансов 1,755, 95% доверительный интервал 1,212–2,542; $p < 0,005$) по сравнению с носителями других генотипов. При сравнении средних биохимических величин показатели уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, глюкозы и общего билирубина у гомозиготных носителей генотипа Ala/Ala были достоверно ниже, чем у носителей других генотипов ($p < 0,05$). Наиболее высоким уровнем аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы обладали носители гетерозиготного генотипа Ala/Thr ($p < 0,05$). Наибольшим средним уровнем HbA_{1c} и общего билирубина обладали носители генотипа Thr/Thr ($p < 0,05$).

Заключение. Высокая распространенность негативного аллеля Thr среди якутской популяции, вероятно, связана с условиями жизни на Севере, а также с традиционным типом питания.

Ключевые слова: *FABP2*, rs1799883, якуты, сахарный диабет 2-го типа

Для цитирования: Сыдыкова Л.А., Павлова Н.И., Бочуров А.А., Алексеев В.А., Крылов А.В., Куртанов Х.А., Шестакова М.В. Полиморфизм Ala54Thr гена переносчика жирных кислот (*FABP2*) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в Якутии. Терапевтический архив. 2023;95(10):845-849. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202427

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) имеет высокую распространенность, заболеваемость и смертность, также диабет является сильным фактором риска неблагоприятных исходов COVID-19. Люди с диабетом и уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) выше или равным 7% были на 35–40% более склонны к тяжелым заболеваниям, включая госпитализацию, в случае заражения COVID-19 [1]. По оценкам Международной диабетической федерации, в 2021 г. 536,6 млн человек страдают СД, и, по прогнозам, это число увеличится на 46%, достигнув 783,2 млн к 2045 г. [2]. За последние 20 лет в России наблюдается рост заболеваемости СД 2. Так, если на 1 января 2001 г. заболеваемость СД 2 составляла 126,0 на 100 тыс. взрослого населения [3], то на 1 января 2021 г. она составила 3022,1 на 100 тыс. населения [4]. Как показали предыдущие оценки Международной диабетической федерации и другие исследования, примерно 50% всех людей с диабетом не знают о своем заболевании [5].

Раннее выявление СД 2 или предрасположенности к нему позволит принять превентивные меры.

СД 2 является гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате комбинации генетических и приобретенных факторов [6]. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) идентифицировали по крайней мере 50–52 генетических локуса, надежно связанных с СД 2 [7]. Среди многих генов-кандидатов на диабет есть ген кишечного белка, связывающего жирные кислоты (*FABP2*). Наиболее широко изученным полиморфизмом является замена аланин54трениона (Ala54Thr) в кодоне 54 экзона 2, возникающая в результате замены нуклеотидов G на A и влияющая на первичную структуру белка. Эта замена влияет на способность белка транспортировать пищевые жирные кислоты, что может повышать уровень насыщенных жирных кислот в сыворотке, что, в свою очередь, влияет на резистентность к инсулину. Среди внешних факторов ключевыми являются несоответствующая диета и отсутствие физической активности. У якутов издревле основ-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сыдыкова Любовь Ахмедовна** – канд. мед. наук, зам. дир. Медицинского института по клинической работе, зав. каф. пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и лечебной физкультуры ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». E-mail: Sydlub@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8377-7012

Павлова Надежда Ивановна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр., рук. лаб. наследственной патологии отд. молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. ORCID: 0000-0001-7862-1876

Бочуров Алексей Алексеевич – мл. науч. сотр. лаб. наследственной патологии отд. молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. ORCID: 0009-0008-5414-4102

✉ **Liubov A. Sydykova**. E-mail: Sydlub@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8377-7012

Nadezhda I. Pavlova. ORCID: 0000-0001-7862-1876

Alexey A. Bochurov. ORCID: 0009-0008-5414-4102

Ala54Thr polymorphism of the fatty acid transporter gene (*FABP2*) in patients with type 2 diabetes mellitus in Yakutia

Liubov A. Sydykova^{✉1}, Nadezhda I. Pavlova², Alexey A. Bochurov², Vladislav A. Alekseev², Alexey V. Krylov², Khariton A. Kurtanov¹, Marina V. Shestakova³

¹Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

²Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia;

³National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the contribution of the Ala54Thr genetic polymorphism of the *FABP2* gene to the risk of developing type 2 diabetes mellitus among the Yakut population.

Materials and methods. The study included participants who filled out a questionnaire approved by the Local Committee on Biomedical Ethics at the Yakut Science Centre of complex medical problems and voluntarily signed an informed consent to conduct a genetic study. The sample consisted of 181 patients of the endocrinological department of the Republican Hospital No. 2 of the State Budgetary Institution "Center for Emergency Medical Care" with a diagnosis of type 2 diabetes. The comparison group was a sample of 336 volunteers without chronic diseases of the Yakut ethnicity. For molecular genetic analysis, genomic DNA samples were isolated from whole blood. Single nucleotide polymorphism was determined by polymerase chain reaction followed by analysis of restriction fragment length polymorphism.

Results. Study showed that polymorphism in the *FABP2* gene has an impact on anthropometric parameters and blood biochemical parameters. The risk of developing type 2 diabetes was 1.7 times higher in carriers of the Ala/Thr genotype (odds ratio 1.755, 95% confidence interval – 1.212–2.542; $p < 0.005$) compared with carriers of other genotypes. When comparing the average biochemical values, the levels of aspartate transaminase, alanine aminotransferase, glucose and total bilirubin in homozygous carriers of the Ala/Ala genotype were significantly lower than in carriers of other genotypes ($p < 0.05$). Carriers of the heterozygous Ala/Thr genotype ($p < 0.05$) had the highest level in terms of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. The highest indicator of the average level of HbA_{1c} and an indicator of total bilirubin were carriers of the Thr/Thr genotype ($p < 0.05$).

Conclusion. The high prevalence of the negative Thr allele among the Yakut population is probably associated with living conditions in the North, as well as in the traditional type of diet.

Keywords: *FABP2*, rs1799883, Yakuts, type 2 diabetes mellitus

For citation: Sydykova LA, Pavlova NI, Bochurov AA, Alekseev VA, Krylov AV, Kurtanov KhA, Shestakova MV. Ala54Thr polymorphism of the fatty acid transporter gene (*FABP2*) in patients with type 2 diabetes mellitus in Yakutia. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(10):845-849. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202427

ной рацион составляли мясные и молочные продукты, в обычные дни потреблялись большей частью сосиски, колбасы, различные супы, тар, мясные и рыбные блюда, молочные продукты [8]. Животные жиры, имеющие высокую биологическую эффективность, отличаются наименьшим содержанием насыщенных жирных кислот и наибольшим количеством моно- и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). С развитием индустриализации у коренных жителей Севера произошла смена типа питания от привычного белково-липидного на углеводно-липидный, что повлекло рост заболеваний, обусловленных нарушением обмена веществ [9].

Цель исследования – изучить вклад генетического полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* в риск развития СД 2 среди популяции якутов.

Материалы и методы

В исследовании использовали образцы ДНК из ранее собранных коллекций биоматериала ФГБНУ ЯНЦ КМП УНУ «Геном Якутии» (рег. №USU_507512). Выборка со-

стояла из 181 пациента эндокринологического отделения ГБУ «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи» (клиническая база Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова») с диагнозом СД 2. В выборку вошли мужчины ($n=63$) и женщины ($n=118$), средний возраст $59,1 \pm 0,06$ года. В контрольную выборку для сравнения вошли 336 добровольцев без хронических заболеваний (219 мужчин и 117 женщин) якутской этнической принадлежности, средний возраст которых $47,4 \pm 0,06$ лет. Все участники исследования заполнили анкету с клинико-генетической характеристикой и информированное согласие на проведение исследования. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ ЯНЦ КМП. Сформировали три группы обследуемых лиц: группа пациентов с СД 2 ($n=181$), группа «здоровые с нормальным индексом массы тела (ИМТ)» ($n=152$) и группа «здоровые с ожирением» ($n=184$). ИМТ рассчитывали путем деления веса (кг) на квадрат роста (m^2). В соответствии с рекомендациями Всемирной

Информация об авторах / Information about the authors

Алексеев Владислав Амирович – мл. науч. сотр. Арктического мед. центра ФГБНУ ЯНЦ КМП. ORCID: 0000-0001-6751-6210

Крылов Алексей Васильевич – мл. науч. сотр. лаб. наследственной патологии отд. молекулярной генетики ФГБНУ ЯНЦ КМП. ORCID: 0009-0005-5977-5518

Куртанов Харитон Алексеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. мед. биотехнологий ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». ORCID: 0000-0002-2841-0357

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института диабета, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0003-3893-9972

Vladislav A. Alekseev. ORCID: 0000-0001-6751-6210

Alexey V. Krylov. ORCID: 0009-0005-5977-5518

Khariton A. Kurtanov. ORCID: 0000-0002-2841-0357

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

организации здравоохранения ожирение диагностировалось при ИМТ больше 30 кг/м², в норме считались показатели от 18,0 до 24,9 кг/м².

Экстракция ДНК из образцов замороженной цельной крови проведена с помощью набора Newteryx (г. Якутск, Россия). Концентрацию и качество выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoPhotometer® производства Implen (Германия). Генотипирование проводили с использованием метода классической полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) [10]. Детекцию ПДРФ продуктов проводили с помощью горизонтального электрофореза в пластине 4% агарозного геля, окрашенного бромистым этидием, с использованием стандартного трис-ацетатного буфера при 120 В в течение 45 мин. Визуализацию рестрикционных продуктов проводили в ультрафиолетовых лучах с использованием гель-документирующей системы (Vilber Lourmat, Франция); **рис. 1**.

Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга рассчитано с помощью программы Office Microsoft Excel 2010. Различия в распределении частот аллелей и генотипов у пациентов и контрольной группы проанализированы с помощью критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йейтса. Сила ассоциаций между аллельными вариантами изученных локусов и СД 2 оценивали с использованием отношений шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Клинико-лабораторные характеристики пациентов с СД 2 в зависимости от генотипа сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты генотипического распределения полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* и частоты аллелей Ala и Thr у пациентов и контрольной группы представлены в **табл. 1**.

Генотипирование полиморфизма Ala54Thr в гене *FABP2* показало, что аллельная частота аллеля Thr составила 0,503 у больных и 0,573 у здоровой выборки, что, в свою очередь, не совпадает с частотой, наблюдаемой в популяциях в мире (Thr=0,25) [11]. В исследовании аллель Thr показал небольшое протективное действие по отношению к СД 2 (ОШ 0,75, 95% ДИ 0,58–0,97; $p=0,04$), что, возможно, вызвано высокой частотой встречаемости носителей генотипа Thr/Thr среди здоровых людей.

При сравнении группы СД 2 и группы здоровых по частотам генотипов полиморфизма rs1799883 гена *FABP2*

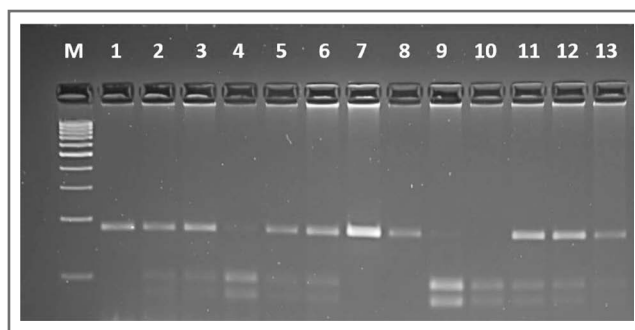


Рис. 1. Электрофореграмма участка гена *FABP2* в 4% агарозном геле после ПДРФ.

Примечание. М – маркер Step 100; 1, 7, 8, 13 – генотип Thr/Thr (180 п.н.); 2, 3, 5, 6, 11, 12 – генотип Ala/Thr (180, 99, 81 п.н.); 4, 9, 10 – генотип Ala/Ala (99, 81 п.н.).

Fig. 1. Electrophoregram of *FABP2* gene site in 4% agarose gel after Restriction fragment length polymorphism.

найлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Риск развития СД 2 в 1,7 раза был выше у носителей генотипа Ala/Thr (ОШ 1,755, 95% ДИ 1,212–2,542; $p < 0,005$) по сравнению с носителями других генотипов.

Средние антропометрические показатели и биохимические показатели крови в зависимости от генотипа представлены в **табл. 2**.

При сравнении средних антропометрических величин по значению t-критерия Стьюдента наибольшим показателем ИМТ обладали носители гетерозиготного генотипа Ala/Thr ($p < 0,05$). При сравнении средних биохимических величин показатели уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), глюкозы и общего билирубина у гомозиготных носителей генотипа Ala/Ala были достоверно ниже, чем у носителей других генотипов ($p < 0,05$). Наиболее высоким уровнем по показателям АСТ и АЛТ обладали носители гетерозиготного генотипа Ala/Thr ($p < 0,05$). Наибольшим показателем среднего уровня HbA_{1c} и показателем общего билирубина были носители генотипа Thr/Thr ($p < 0,05$).

Обсуждение

Установлено, что экспрессия *FABP2* может зависеть от соблюдения определенной диеты. Лицам с генотипами Ala54/Thr54 и Thr54/Thr54 показана диета с высоким содер-

Таблица 1. Частоты распределения аллелей и генотипов Ala54Thr с показателем ОШ

Table 1. Allele and genotype distribution frequencies of Ala54Thr with Odds ratio

№	Выборка	n	Thr	Ala	Thr/Thr	Ala/Thr	Ala/Ala	ОШ (ДИ 95%)	p
1	Здоровые	336	0,573	0,427	40,8 (137)	33,0 (111)	26,2 (88)	0,754 (0,583–0,974)	0,04
2	СД 2	181	0,503	0,497	27,1 (49)	46,4 (84)	26,5 (48)		
3	Здоровые мужчины	219	0,584	0,416	43,4 (95)	30,1 (66)	26,5 (58)	0,711 (0,478–1,058)	0,11
4	СД 2, мужчины	63	0,500	0,500	23,8 (15)	52,4 (33)	23,8 (15)		
5	Здоровые женщины	117	0,551	0,449	35,9 (42)	38,5 (45)	25,6 (30)	0,828 (0,576–1,190)	0,35
6	СД 2, женщины	118	0,504	0,496	28,8 (34)	43,2 (51)	28,0 (33)		
7	СД 2	181	0,503	0,497	27,1 (49)	46,4 (84)	26,5 (48)	0,687 (0,505–0,935)	0,02
8	Здоровые с нормальным ИМТ	152	0,595	0,405	45,4 (69)	28,3 (43)	26,3 (40)		
9	СД 2	181	0,503	0,497	27,1 (49)	46,4 (84)	26,5 (48)	0,813 (0,608–1,087)	0,186
10	Здоровые с ожирением	184	0,554	0,446	37,0 (68)	37,0 (68)	26,1 (48)		

Таблица 2. Клинико-лабораторные характеристики в зависимости от генотипа Ala54Thr гена *FABP2* у пациентов с СД 2 (*n*=181)

Table 2. Clinical-laboratory characteristics depending on the genotype Ala54Thr gene *FABP2* in patients with type 2 diabetes mellitus (*n*=181)

Показатель	Генотип		
	Thr/Thr	Ala/Thr	Ala/Ala
Число пациентов	49	84	48
ИМТ, кг/м²	31,11±0,200	32,11±0,109	31,45±0,133
Талия, см	101,64±2,188	98,30±2,679	102,07±3,504
Бедра, см	103,45±2,773	102,87±3,249	105±3,242
Пол женский/мужской	34/15	51/33	33/15
Холестерин, ммоль/л	5,13±0,175	5,26±0,123	5,23±0,126
Триглицериды, ммоль/л	1,82±0,061	1,92±0,126	1,62±0,188
ЛПВП, ммоль/л	1,44±0,118	1,29±0,110	1,38±0,161
ЛПНП, ммоль/л	2,88±0,143	3,08±0,142	2,81±0,23
АСТ	21,38±0,126	23,71±0,071	19,12±0,157
АЛТ	24,61±0,169	26,89±0,083	22,53±0,152
НЬA _{1c}	8,58±0,182	8,03±0,139	7,97±0,156
Общий билирубин	11,89±0,122	10,94±0,099	10,5±0,184
Глюкоза, ммоль/л	9,41±0,208	8,67±0,114	8,11±0,172

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

жанием ПНЖК [12]. Одним из традиционных мясных блюд у якутов является жеребятина, в жире которой отмечается высокое содержание ПНЖК [13]. Как отмечает в своих исследованиях М. Слободчиков и соавт. (2018 г.), в жире якутской лошади по сравнению с оленьим и свиным жиром довольно высокое содержание ПНЖК семейства ω -6, концентрация которых составляет от 15,49 до 21,07% от суммы жирных кислот. При этом авторы установили, что из всех образцов жира только внутренний жир якутской лошади имеет наибольшую концентрацию α -линоленовой (ПНЖК семейства ω -3) кислоты – 3,7–3,87% [14]. По данным А. Абрамова и соавт. (2018 г.), жиры филе пресноводных рыб рек Якутии обладают хорошей биологической ценностью за счет низкого содержания насыщенных жирных кислот и высокого содержания мононенасыщенных жирных кислот и ПНЖК [15]. Э. Насибулина и соавт. (2013 г.) полагали, что аллель Thr благоприятствует проявлению выносливости [16]. Следовательно, можно предположить, что высокая частота встречаемости данного аллеля является следствием адаптации к условиям жизни в Якутии, а также специфической диеты с высоким содержанием ПНЖК.

Заключение

Таким образом, аллель Thr не связан с повышенным риском развития СД 2 у якутов (ОШ 0,75, 95% ДИ 0,58–0,97; *p*=0,04). В то же время носительство аллеля Thr у больных СД 2 влияет на антропометрические и биохимические показатели крови в сторону повышения показателей. Высокая распространенность негативного аллеля Thr среди якутской популяции, вероятно, – следствие традиционного типа питания якутов и адаптации к холоду.

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.

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 комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ ЯНЦ КМП (протокол №58 от 11.07.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Local Committee on Biomedical Ethics at the Yakut Science Centre of complex medical problems (No. 58 & dated 11.07.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ДИ – доверительный интервал
 ИМТ – индекс массы тела
 ОШ – отношение шансов

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
 ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yoroidaka A, Kurita S, Kita T. HbA_{1c} measurement may save COVID-19 inpatients from overlooked diabetes. *J Diabetes Investig.* 2022;13(11):1925-33. DOI:10.1111/jdi.13869
2. International diabetes federation Diabetes Atlas, 10th edition, 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> Accessed: 02.11.2023.
3. Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Болотская Л.Л. Значение Государственного регистра больных сахарным диабетом в развитии диabetологической службы. *Сахарный диабет.* 2002;5(1):28-33 [Suntsov YuI, Kudryakova SV, Bolotskaya LL. Znachenie Gosudarstvennogo registra bol'nykh sakharnym diabetom v razvitii diabetologicheskoy sluzhby. *Diabetes Mellitus.* 2002;5(1):28-33 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-5850
4. 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 Mellitus.* 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
5. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109118. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109118
6. Ширинкина А.С., Максимов А.Ю. Генетические факторы предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа. *Вестник Пермского федерального исследовательского центра.* 2020;(2):66-74 [Shirinkina AS, Maksimov AYU. Genetic predisposition factors for type 2 diabetes. *Perm Federal Research Center Journal.* 2020;2:66-74 (in Russian)]. DOI:10.7242/2658-705X/2020.2.7
7. Alharbi KK, Khan IA, Bazzi MD, et al. A54T polymorphism in the fatty acid binding protein 2 studies in a Saudi population with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2014;13:61. DOI:10.1186/1476-511X-13-61
8. Илларионов В.В., Илларионова Т.В. Якутская национальная кухня: традиции и современность. *Manuscript.* 2019;12(12):115-9 [Illarionov VV, Illarionova TV. Yakut national cuisine: traditions and modernity. *Manuscript.* 2019;12(12):115-9 (in Russian)]. DOI:10.30853/manuscript.2019.12.21
9. Бойко Н.Н. Разбудить «внутреннего врача». М.: Родная страна, 2011 [Boiko N.N. Razbudit' «vnutrennego vracha». Moscow: Rodnaia strana, 2011 (in Russian)].
10. Павлова Н.И., Крылов А.В., Алексеев В.А., Бочуров А.А. Ассоциация полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 с ожирением в популяции якутов. *Современные проблемы науки и образования.* 2023;(2):67 [Pavlova NI, Krylov AV, Alekseev VA, Bochurov AA. Association of FABP2 gene Ala54Thr polymorphism with obesity in the Yakut population. *Modern Problems of Science and Education.* 2023;(2):67 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.32482
11. Ensembl. Genome browser. Available at: https://feb2023.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=4:119320247-119321247;v=rs1799883;vdb=variation;vf=91279531. Accessed: 02.11.2023.
12. Мисникова И.В. Роль нутригеномики в коррекции метаболических нарушений. *Альманах клинической медицины.* 2015;1(1):42-5 [Misnikova IV. The role of nutrigenomics in the correction of metabolic disorders. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;1(1):42-5 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2015-1-42-45
13. Слободчикова М.Н., Иванов Р.В., Васильева В.Т. Жир лошади якутской породы лошади – перспективное сырье для производства продуктов питания функционального назначения. *Арктика XXI век. Гуманитарные науки.* 2019;(1):36-47 [Slobodchikova MN, Ivanov RV, Vasilyeva VT. The fat horses of the yakut breed of horses is a promising raw material for the production of food products of functional purpose. *Arctic XXI century. Humanities.* 2019;(1):36-47 (in Russian)].
14. Слободчикова М.Н., Васильева В.Т., Иванов Р.В., Лебедева У.М. Новые аспекты безотходного использования вторичного сырья коневодства в Якутии. *Вопросы питания.* 2018;87(4):87-92 [Slobodchikova MN, Vasilyeva VT, Ivanov RV, Lebedeva UM. New aspects of non-waste use of secondary raw materials of horse breeding in Yakutia. *Vopr Pitan.* 2018;87(4):87-92 (in Russian)]. DOI:10.24411/0042-8833-2018-10046
15. Абрамов А.Ф., Салова Т.А., Степанов К.М., и др. Пищевая и биологическая ценность пресноводных рыб рек Якутии. Под ред. М.П. Неустроева. Новосибирск: СибАК, 2018 [Abramov AF, Salova TA, Stepanov KM, et al. Pishchevaia i biologicheskaiia tsennost' presnovodnykh ryb rek Yakutii. Pod red. MP Neustroeva. Novosibirsk: SibAK, 2018 (in Russian)].
16. Насибулина Э.С., Борисова А.В., Ахметов И.И. Изучение ассоциации полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 с риском развития ожирения, жировой массой тела и физической активностью. *Вопросы питания.* 2013;82(5):23-8 [Nasibulina ES, Borisova AV, Akhmetov II. Study on association of FABP2 gene Ala54Thr polymorphism with risk of obesity, body fat mass and physical activity. *Vopr Pitan.* 2013;82(5):23-8 (in Russian)]. PMID:24640155

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2023



OMNIDOCOR.RU

Эффективность и безопасность бактериального лизата ОМ-85 в лечении неосложненных острых респираторных инфекций: двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование

О.В. Калюжин^{✉1}, А.В. Горелов¹⁻³, А.Г. Малявин³, А.А. Зайцев^{4,5}, Е.В. Эсауленко⁶, К.Е. Новак⁶, А.С. Быков¹

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

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Минобрнауки России, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность бактериального лизата ОМ-85 в терапии неосложненных острых респираторных инфекций (ОРИ) у взрослых.

Материалы и методы. В двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование включили 556 пациентов (18–60 лет) с легкими и среднетяжелыми ОРИ и отрицательными результатами анализа методом полимеразной цепной реакции на наличие РНК SARS-CoV-2 и экспресс-теста на вирусы гриппа А и В. Больных рандомизировали в две группы: в 1-й ($n=278$) пациенты получали ОМ-85 (Бронхо-мунал[®]) по 1 капсуле (7 мг) в день в течение 10 сут, во 2-й ($n=278$) – плацебо в том же режиме. Первичной конечной точкой стало изменение динамики тяжести симптомов за 3, 5, 7 и 10 дней лечения по шкале Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21), которая оценивалась по площади под кривой. Дополнительными критериями эффективности были динамика тяжести симптомов по шкале Common Cold Questionnaire (CCQ), время до исчезновения симптомов по WURSS-21 и CCQ, доля пациентов с температурой тела ниже 37°C в каждый день терапии, частота назначения системной антибактериальной терапии.

Результаты. Превосходство ОМ-85 над плацебо по первичной конечной точке выявили на 5, 7 и 10-й день лечения. Доказана эффективность ОМ-85 и по дополнительным критериям. ОМ-85 ускорял исчезновение симптомов ОРИ по шкалам WURSS-21 и CCQ, увеличивал долю пациентов с температурой тела ниже 37°C со 2 по 9-й день. Время, за которое 20% пациентов достигали исчезновения симптомов заболевания по WURSS-21, составило 7 сут у пациентов, принимавших ОМ-85, и 9 дней у получавших плацебо. Бактериальный лизат повышал вероятность полного исчезновения симптомов по CCQ на 45,7% по сравнению с плацебо. Анализ частоты и тяжести нежелательных явлений, лабораторных показателей, данных физикального и инструментального обследований в динамике лечения подтвердил хорошую переносимость и безопасность ОМ-85.

Заключение. Проведенное исследование подтвердило эффективность и безопасность ОМ-85 в комплексном лечении ОРИ у взрослых.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, бактериальный лизат, ОМ-85, Бронхо-мунал, лечение, эффективность, безопасность

Для цитирования: Калюжин О.В., Горелов А.В., Малявин А.Г., Зайцев А.А., Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Быков А.С. Эффективность и безопасность бактериального лизата ОМ-85 в лечении неосложненных острых респираторных инфекций: двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование. Терапевтический архив. 2023;95(10):850–858.

DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202464

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Калюжин Олег Витальевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

✉Oleg V. Kalyuzhin. E-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

Горелов Александр Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», зам. дир. по науч. работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9257-0171

Aleksandr V. Gorelov. ORCID: 0000-0001-9257-0171

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-6128-5914

Andrey G. Malyavin. ORCID: 0000-0002-6128-5914

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». ORCID: 0000-0002-0934-7313

Andrey A. Zaytsev. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Эсауленко Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. ORCID: 0000-0003-3669-1993

Elena V. Esaulenko. ORCID: 0000-0003-3669-1993

Efficacy and safety of bacterial lysate OM-85 in the treatment of uncomplicated acute respiratory infections: a double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized trial

Oleg V. Kalyuzhin^{✉1}, Aleksandr V. Gorelov¹⁻³, Andrey G. Malyavin³, Andrey A. Zaytsev^{4,5}, Elena V. Esaulenko⁶, Ksenia E. Novak⁶, Anatoliy S. Bykov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁴Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁵Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia;

⁶Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of OM-85 in the treatment of uncomplicated acute respiratory infections (ARI) in adults.

Materials and methods. A double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized trial included 556 patients (18–60 years old) with mild and moderate ARI and negative results of polymerase chain reaction analysis for SARS-CoV-2 RNA and rapid test for influenza A and B viruses. Patients were randomized into two groups: in the first group ($n=278$), patients received OM-85 (Broncho-munal®) one capsule 7 mg/day for 10 days, while the second group ($n=278$) was treated with placebo in the same regimen. The primary endpoint was the dynamics of the severity of symptoms over 3, 5, 7 and 10 days of treatment according to the 21-item Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21), which was assessed by the area under the curve. Secondary efficacy criteria were the dynamics of the severity of symptoms according to the Common Cold Questionnaire (CCQ), the time to the resolution of symptoms according to WURSS-21 and CCQ, the proportion of patients with body temperature below 37°C on each day of treatment, frequency of the need for systemic antibacterial therapy.

Results. The superiority of OM-85 over placebo by primary endpoint was observed on the 5th, 7th and 10th days of treatment. OM-85 efficacy has also been proven by secondary criteria. OM-85 shortened the time until the symptoms of ARI resolved according to the WURSS-21 and CCQ, increased the proportion of patients with body temperature below 37°C by 2–9 days. The time needed to resolve the symptoms of disease in 20% of patients according to WURSS-21 was 7 and 9 days in patients taking OM-85 and placebo, respectively. Bacterial lysate increased the probability of complete disappearance of symptoms according to CCQ by 45.7% compared to placebo. The analysis of the frequency and severity of adverse events, laboratory tests, physical and instrumental examination results during treatment confirmed the good tolerability and safety of OM-85.

Conclusion. The study confirmed the efficacy and safety of OM-85 in the complex treatment of ARI in adults.

Keywords: acute respiratory infections, bacterial lysate, OM-85, Broncho-munal, treatment, efficacy, safety

For citation: Kalyuzhin OV, Gorelov AV, Malyavin AG, Zaytsev AA, Esaulenko EV, Novak KE, Bykov AS. Efficacy and safety of bacterial lysate OM-85 in the treatment of uncomplicated acute respiratory infections: a double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(10):850–858. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202464

Введение

Бактериальные лизаты уже несколько десятилетий привлекают внимание практикующих врачей и исследователей в контексте неспецифической иммунопрофилактики и иммунотерапии острых респираторных инфекций (ОРИ) [1]. Фармакологические эффекты этой группы лекарственных препаратов обусловлены не только индукцией/стимуляцией адаптивного ответа против патогенов, антигены которых входят в состав лизатов бактерий, но и повышением сопротивляемости многим другим бактериальным и вирусным инфекционным агентам за счет активации врожденных и (опосредованно) приобретенных иммунных реакций против них [2]. Среди бактериальных лизатов по уровню достоверности доказательств эффективности выделяется OM-85 – стандартизованный лиофилизированный лизат 21 штамма восьми распространенных респираторных патогенов (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*). Его действенность и безопасность продемонстрированы в многочисленных рандомизированных

клинических исследованиях, результаты которых подтверждены метаанализами [3–7]. Неоспоримы доказательства эффективности OM-85 в профилактике ОРИ. Вместе с тем для повышения убедительности рекомендаций по использованию этого иммуностимулятора в лечении ОРИ требовались дополнительные подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность OM-85 в сравнении с плацебо в терапии пациентов с неосложненными ОРИ.

Материалы и методы

Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности OM-85 (Бронхо-мунал®, Сандоз, д.д., Словения) в лечении ОРИ, организованное компанией АО «Сандоз» и проведенное в 2022 г., одобрено Минздравом России (разрешение №230 от 05.04.2022) и зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT0588804) [8].

Работу выполнили на базе 14 лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга, Москвы и Нижнего

Информация об авторах / Information about the authors

Новак Ксения Егоровна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. ORCID: 0000-0001-9633-4328

Быков Анатолий Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии им. акад. А.А. Воробьева Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0002-8099-6201

Ksenia E. Novak. ORCID: 0000-0001-9633-4328

Anatoliy S. Bykov. ORCID: 0000-0002-8099-6201

Новгорода. В исследование включили 556 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет с симптомами легкой и средней тяжести ОРИ и отрицательными результатами анализа методом полимеразной цепной реакции на наличие РНК SARS-CoV-2 и экспресс-теста на вирус гриппа. Пациентов рандомизировали в 2 группы по 278 человек. Рандомизация проводилась с помощью модуля электронной системы сбора данных EDC (Electronic Data Capture, EDC), которая обеспечивала присвоение пациенту уникального кода рандомизации на основании группы лечения. В 1-й группе («ОМ-85») пациенты получали ОМ-85 по 1 капсуле (7 мг) ежедневно в течение 10 дней; во 2-й группе («Плацебо») – плацебо в том же режиме. Все пациенты при необходимости получали стандартную терапию, включающую применение парацетамола (при температуре тела выше 38,5°C в дозе до 4 г/сут), комплексное лечение ринита/ринофарингита (увлажняющие/элиминационные средства, назальные деконгестанты). Применение иммуномодулирующих и/или иммуностимулирующих противовирусных препаратов, системных или местных антибактериальных средств, системных, ингаляционных или назальных глюкокортикостероидов, противокашлевых, мукоактивных, бронхолитических препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов системного действия, ингаляции антибактериальными, антисептическими средствами и щелочными растворами были запрещены. Температуру тела регистрировали ежедневно в течение 10 суток лечения утром до приема препарата и вечером. Физикальный осмотр, оценку жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений – ЧСС, частота дыхательных движений – ЧДД, температура тела), электрокардиографию (ЭКГ) проводили на этапе скрининга, на 5 и 10-й день лечения. Клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи осуществляли на этапе скрининга и на 10-е сутки. Тяжесть симптомов пациент оценивал ежедневно в течение 10 сут с использованием валидированной шкалы Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21) [9], а врач-исследователь – в 1, 5 и 10-й день по шкале Common Cold Questionnaire (CCQ) [10].

Шкала WURSS-21 включает 10 пунктов домена симптомов (насморк, заложенность носа, чиханье, боль в горле, першение в горле, кашель, охриплость, головная боль, заложенность грудной клетки, чувство усталости) и 11 пунктов домена способностей (мыслить ясно, хорошо спать, легко дышать, ходить, подниматься по лестнице, заниматься физическими упражнениями, выполнять повседневные действия, работать вне дома, работать дома, взаимодействовать с людьми, жить своей личной жизнью). Первые 20 пунктов оценивали по 8-балльной шкале (от 0 до 7), последний пункт – по 7-балльной шкале (от 0 до 6). Шкала CCQ оценивает выраженность восьми основных симптомов (общих, назальных, со стороны горла и грудной клетки) по 4-балльной шкале (от 0 до 3).

Первичной конечной точкой (ПКТ) оценки эффективности терапии были изменения динамики тяжести симптомов за 3, 5, 7 и 10 дней лечения по шкале WURSS-21, которая оценивалась по площади под кривой (AUC), рассчитанной по правилу трапеции. Превосходство над плацебо по ПКТ считали доказанным, если верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для разности AUC в группах («ОМ-85» минус «Плацебо») находилась ниже 0.

Дополнительными критериями эффективности служили динамика тяжести симптомов по шкале CCQ, оцениваемая в 1, 5 и 10-й день терапии; время до исчезновения

симптомов заболевания по шкале WURSS-21 и CCQ; доля пациентов с температурой тела ниже 37°C в каждый день терапии; частота назначения системной антибактериальной терапии (АБТ).

Оценку безопасности лечения проводили на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ), анализа клинически значимых изменений лабораторных показателей (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), анализа жизненно важных показателей (артериальное давление, ЧСС, ЧДД, температура тела), физикального обследования, ЭКГ в динамике. НЯ считалось любое неблагоприятное явление, возникшее у пациентов при проведении исследования, независимо от связи с приемом препаратов исследования. Лабораторные сдвиги представляли собой НЯ только в случае клинической значимости или необходимости терапевтического вмешательства. В группах сравнения оценивали общее количество НЯ, их тяжесть и частоту, число серьезных НЯ, долю пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ и прервавших лечение из-за их возникновения. Все НЯ суммировались по классу системы органов (SOC – System Organ Class) и предпочтительному термину (PT – Preferred Term) в соответствии со словарем MedDRA, ver. 21.1 (Медицинский словарь для регуляторной деятельности, Medical Dictionary for Regulatory Activities), а также по связи с исследуемым препаратом и степени тяжести.

Анализ эффективности проводили для популяции пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом РР (546 пациентов: 272 участника в группе «ОМ-85» и 274 – в группе «Плацебо»). Дополнительно провели оценку ПКТ с учетом стратификации анализируемой популяции по выраженности клинических проявлений ОРИ с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), включающего в себя такие факторы, как группа терапии («ОМ-85» или «Плацебо») и степень тяжести симптомов (легкая или средняя).

Анализ безопасности провели на популяции по назначенному лечению (ИТТ – Intention-To-Treat) 556 пациентов: 278 участников в группе «ОМ-85» и 278 – в группе «Плацебо».

С учетом объема выборок для их сравнения по количественным показателям использовали *t*-тест Стьюдента в качестве основного метода, поскольку в силу центральной предельной теоремы он обладает большей мощностью, чем непараметрические тесты [11]. Оценку различий групп по критерию Манна–Уитни (*M-U*) проводили как дополнительный метод анализа. Для сравнения выборок по категориальным переменным использовали точный тест Фишера или критерий χ^2 в зависимости от количества наблюдений в одной ячейке (<5 или ≥ 5). Во всех случаях использовали двусторонние тесты. Время до исчезновения симптомов заболевания по шкале WURSS-21 и CCQ оценивали по методу Каплана–Мейера, а также с помощью регрессионной модели Кокса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка эффективности по шкале WURSS-21

Различия сравниваемых групп по ПКТ (изменению динамики тяжести симптомов по шкале WURSS-21, выраженной в виде AUC), отражающие превосходство ОМ-85 над плацебо и подтвержденные с помощью параметрических и непараметрических критериев, выявили с 5-го дня лечения (табл. 1). Разница по AUC между группами, а также ее ста-

Таблица 1. Влияние ОМ-85 на динамику тяжести ОРИ по шкале WURSS-21 в сравнении с плацебо (AUC)**Table 1. Effect of OM-85 vs placebo (AUC) on the acute respiratory infections (ARI) severity change assessed using WURSS-21**

Время оценки	Параметр	Группа «ОМ-85»	Группа «Плацебо»
10 дней	M	112,93	135,91
	SD	66,61	79,05
	95% ДИ	(104,90; 120,96)	(126,5; 145,33)
	p (t-тест)	0,0003	
	p (M-U)	0,0009	
	Разница (95% ДИ)	-22,98 (-35,35; -10,61)	
7 дней	M	103,04	117,75
	SD	57,85	60,76
	95% ДИ	(96,07; 110,01)	(110,51; 124,99)
	p (t-тест)	0,0041	
	p (M-U)	0,0044	
	Разница (95% ДИ)	-14,71 (-24,74; -4,67)	
5 дней	M	84,52	92,42
	SD	43,18	42,28
	95% ДИ	(79,32; 89,73)	(87,39; 97,46)
	p (t-тест)	0,0322	
	p (M-U)	0,0270	
	Разница (95% ДИ)	-7,90 (-15,12; -0,67)	
3 дня	M	51,46	53,37
	SD	22,95	21,46
	95% ДИ	(48,69; 54,22)	(50,81; 55,93)
	p (t-тест)	0,318	
	p (M-U)	0,273	
	Разница (95% ДИ)	-1,91 (-5,66; 1,85)	

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: SD – стандартное отклонение (standart diviation), M – среднее значение.

статистическая значимость возрастала к 10-м суткам, а верхняя граница 95% ДИ этой разницы за 5, 7 и 10 дней лечения была ниже 0, т.е. не пересекала заложенную протоколом границу превосходства.

Дополнительный двухфакторный дисперсионный анализ показал, что различия между группами по AUC за 5, 7 и 10 дней сохранились после введения поправки на исходную тяжесть симптомов (легкая или средняя).

Кривые, отражающие ежедневный мониторинг тяжести клинических проявлений ОРИ по сумме баллов домена симптомов WURSS-21 в сравниваемых группах, статистически значимо разошлись с 3 по 10-е сутки лечения, подтверждая эффективность ОМ-85 (рис. 1).

Превосходство ОМ-85 над плацебо по домену способностей (повседневной активности) WURSS-21 выявили с 5

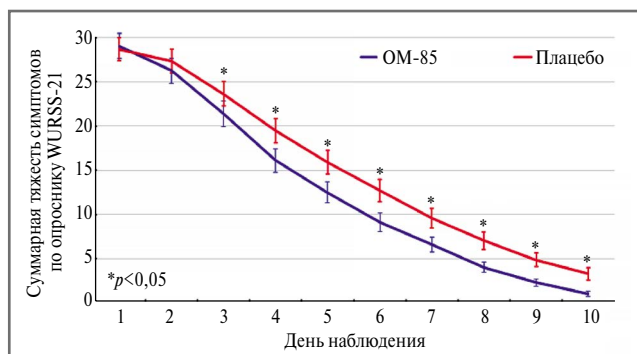
**Рис. 1. Влияние ОМ-85 на тяжесть клинических проявлений ОРИ (сумму баллов домена симптомов шкалы WURSS-21) в сравнении с плацебо (диапазон значений M ± SD).**

Fig. 1. Effect of OM-85 vs placebo on the severity ARI clinical manifestations (sum of WURSS-21 symptom domain scores) (M ± SD).

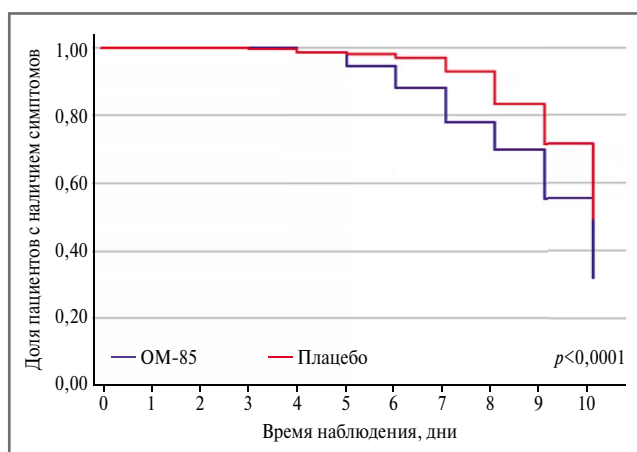
**Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера для данных по времени до исчезновения симптомов ОРИ по шкале WURSS-21 в группах пациентов, получавших ОМ-85 или плацебо.**

Fig. 2. Kaplan–Meier curves for time to resolution of ARI symptoms according to the WURSS-21 score in groups of patients treated with OM-85 vs placebo.

по 10-й день лечения (табл. 2), а по суммарному баллу этой шкалы – с 4-х суток (табл. 3).

Сравнение групп по времени до исчезновения симптомов заболевания по шкале WURSS-21 с помощью метода Каплана–Мейера выявило превосходство бактериального лизата над плацебо (рис. 2). Время, за которое 20% пациентов достигали полного исчезновения симптомов, составило 7 дней в группе «ОМ-85», а в группе «Плацебо» – 9 дней. На 10-е сутки лечения около 50% пациентов в группе «Плацебо» еще имели симптомы ОРИ, тогда как в группе «ОМ-85» клинические проявления заболевания сохранялись лишь у 30% пациентов.

Ускорение исчезновения симптомов ОРИ по шкале WURSS-21 под влиянием ОМ-85 подтверждено и при анализе данных с помощью регрессии Кокса. Различия между группами по этому критерию сохранялись при поправках на пол, возраст и исходную тяжесть симптомов. В среднем ОМ-85 увеличивал шансы полного исчезновения симптомов ОРИ за 10 суток более чем в 1,5 раза (HR=1,621, 95% ДИ 1,300–2,021; p<0,001).

Таблица 2. Показатели повседневной активности пациентов с ОРИ, получавших ОМ-85 или плацебо (сумма баллов домена способностей шкалы WURSS-21)

Table 2. Daily activity scores of patients with ARI treated with OM-85 vs placebo (sum of WURSS-21 activity & function domain scores)

Параметр	День 1		День 2		День 3		День 4		День 5	
	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо
<i>n</i>	270	273	271	274	271	274	271	274	271	274
<i>M</i>	36,0	34,4	31,9	32,0	26,5	27,2	20,4	22,6	15,1	18,1
<i>SD</i>	17,9	17,5	17,8	17,1	17,8	17,0	16,4	16,2	14,0	16,2
95% ДИ	(33,9; 38,2)	(32,4; 36,5)	(29,8; 34,0)	(30,0; 34,1)	(24,4; 28,7)	(25,2; 29,3)	(18,5; 22,4)	(20,7; 24,5)	(13,4; 16,8)	(16,2; 20,0)
<i>p</i> (<i>t</i> -тест)	0,295		0,918		0,634		0,118		0,0222	
<i>p</i> (<i>M</i> – <i>U</i>)	0,335		0,894		0,541		0,081		0,0401	

Параметр	День 6		День 7		День 8		День 9		День 10	
	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо
<i>n</i>	272	274	272	274	272	274	272	274	272	274
<i>M</i>	11,1	14,1	8,2	11,3	4,8	7,6	2,4	5,2	0,9	3,6
<i>SD</i>	12,4	14,6	10,8	13,5	7,7	11,3	4,9	9,3	3,3	8,7
95% ДИ	(9,6; 12,6)	(12,4; 15,9)	(6,9; 9,5)	(9,7; 12,9)	(3,9; 5,8)	(6,3; 9,0)	(1,8; 3,0)	(4,1; 6,3)	(0,5; 1,3)	(2,5; 4,6)
<i>p</i> (<i>t</i> -тест)	0,0088		0,0035		0,0007		<0,0001		<0,0001	
<i>p</i> (<i>M</i> – <i>U</i>)	0,0092		0,0048		0,0121		0,0005		<0,0001	

Таблица 3. Ежедневный мониторинг суммарного балла по шкале WURSS-21 в группах пациентов с ОРИ, получавших ОМ-85 или плацебо

Table 3. Daily monitoring of the overall WURSS-21 score in the groups of patients with ARI treated with OM-85 vs placebo

Параметр	День 1		День 2		День 3		День 4		День 5	
	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо
<i>n</i>	266	272	269	273	271	273	271	273	271	273
<i>M</i>	65,1	63,0	58,3	59,3	47,9	50,8	36,5	42,0	27,6	33,9
<i>SD</i>	27,2	25,9	27,9	26,0	28,6	26,4	26,2	26,0	23,0	26,1
95% ДИ	(61,8; 68,4)	(59,9; 66,1)	(54,9; 61,6)	(56,2; 62,4)	(44,5; 51,4)	(47,6; 53,9)	(33,4; 39,7)	(38,9; 45,1)	(24,9; 30,4)	(30,8; 37,0)
<i>p</i> (<i>t</i> -тест)	0,362		0,647		0,229		0,0157		0,0030	
<i>p</i> (<i>M</i> – <i>U</i>)	0,430		0,629		0,166		0,0106		0,0033	

Параметр	День 6		День 7		День 8		День 9		День 10	
	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо
<i>n</i>	271	273	271	273	271	273	271	274	271	274
<i>M</i>	20,2	26,8	14,8	20,8	8,9	14,6	4,7	10,0	1,9	6,8
<i>SD</i>	20,3	24,1	17,4	22,0	12,0	18,9	8,1	15,3	5,5	13,9
95% ДИ	(17,8; 22,7)	(23,9; 29,6)	(12,7; 16,9)	(18,2; 23,4)	(7,4; 10,3)	(12,3; 16,8)	(3,7; 5,6)	(8,2; 11,8)	(1,2; 2,6)	(5,2; 8,5)
<i>p</i> (<i>t</i> -тест)	0,0007		0,0005		<0,0001		<0,0001		<0,0001	
<i>p</i> (<i>M</i> – <i>U</i>)	0,0002		0,0001		0,0001		<0,0001		<0,0001	

Оценка эффективности по шкале ССQ
При отсутствии статистически значимых межгрупповых различий по тяжести симптомов ОРИ по шкале ССQ до начала терапии и в 1-й день лечения выраженность клинических проявлений заболевания в группе «ОМ-85» на 5

и 10-й день существенно ниже, чем в группе «Плацебо» (табл. 4).
Выявлены различия между группами, говорящие о превосходстве ОМ-85 над плацебо, по долям пациентов с полным исчезновением и различной степенью тяжести

Таблица 4. Тяжесть симптомов ОРИ у пациентов, получавших ОМ-85 или плацебо, по шкале ССQ
Table 4. CCQ score for severity of ARI symptoms in patients treated with OM-85 vs placebo

Параметр	Визит 0		День 1		День 5		День 10	
	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо
n	272	274	243	249	272	274	272	274
M	9,0	9,1	9,3	9,4	3,6	4,8	0,6	1,7
SD	3,4	3,4	3,3	3,4	2,5	3,5	1,1	2,6
95% ДИ	(8,6; 9,4)	(8,74; 9,55)	(8,8; 9,7)	(8,98; 9,83)	(3,3; 3,9)	(4,42; 5,25)	(0,5; 0,8)	(1,35; 1,97)
p (t-тест)	0,635		0,627		<0,0001		<0,0001	
p (M-U)	0,562		0,744		0,0001		<0,0001	
Разница (95% ДИ)	-0,1 (-0,7; 0,4)		-0,1 (-0,7; 0,4)		-1,2 (-1,7; -0,7)		-1,0 (-1,4; -0,7)	

Таблица 5. Число и доля пациентов с исчезновением и различной степенью тяжести симптомов ОРИ по шкале ССQ в группах «ОМ-85» и «Плацебо»
Table 5. Number and proportion of patients with resolution and different severity of ARI symptoms according to the CCQ scale in the OM-85 and placebo groups

Суммарная степень тяжести	Визит 0		День 1		День 5		День 10	
	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо
0	0/272 (0,0%)	0/274 (0,0%)	0/243 (0,0%)	0/249 (0,0%)	24/272 (8,8%)	7/274 (2,6%)	184/272 (67,7%)	136/274 (49,6%)
1–4	13/272 (4,8%)	12/274 (4,4%)	12/243 (4,9%)	12/249 (4,8%)	168/272 (61,8%)	159/274 (58,0%)	84/272 (30,9%)	102/274 (37,2%)
5–9	139/272 (51,1%)	140/274 (51,1%)	105/243 (43,2%)	112/249 (45,0%)	74/272 (27,2%)	73/274 (26,6%)	4/272 (1,5%)	29/274 (10,6%)
10–14	102/272 (37,5%)	102/274 (37,2%)	114/243 (46,9%)	106/249 (42,6%)	6/272 (2,2%)	30/274 (11,0%)	0/272 (0,0%)	6/274 (2,2%)
15–22	18/272 (6,6%)	20/274 (7,3%)	12/243 (4,9%)	19/249 (7,6%)	0/272 (0,0%)	5/274 (1,8%)	0/272 (0,0%)	1/274 (0,4%)
p (точный критерий Фишера)	0,991		0,567		<0,001		<0,001	

симптомов ОРИ по шкале ССQ на 5 и 10-й день лечения (табл. 5).

С использованием метода Каплана–Мейера установили, что ОМ-85 сокращал время до исчезновения симптомов заболевания по шкале ССQ в сравнении с плацебо (рис. 3).

Превосходство ОМ-85 в этом отношении также подтверждалось с помощью регрессии Кокса. Разница между группами была статистически значимой и с учетом поправки на пол, возраст и исходную тяжесть симптомов. В среднем вероятность полного исчезновения симптомов за 10 дней по шкале ССQ в группе «ОМ-85» в 1,5 раза выше, чем в группе «Плацебо» (HR=1,457, 95% ДИ 1,167–1,819; p=0,001).

Снижение температуры тела

Прием ОМ-85 увеличивал долю пациентов со снижением температуры тела ниже 37° со 2 по 9-й день терапии (табл. 6). На 10-й день математически подтвержденные межгрупповые различия по этому критерию исчезали.

Необходимость системной АБТ

Системную АБТ назначили в связи с осложнениями основного заболевания 5 пациентам: 2 – в группе «ОМ-85»,

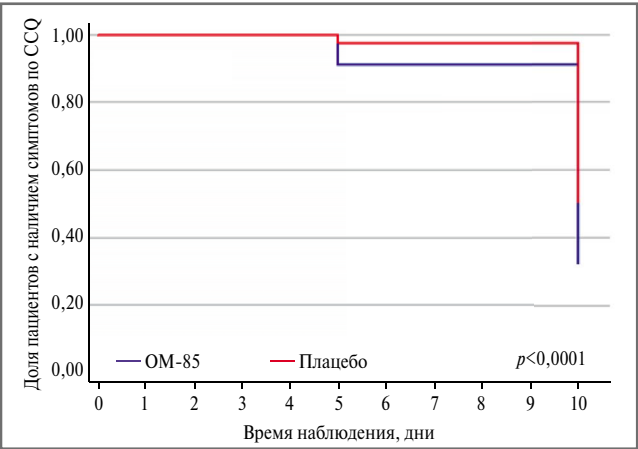


Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера для данных по времени до исчезновения симптомов ОРИ по шкале ССQ в группах пациентов, получавших ОМ-85 или плацебо.

Fig. 3. Kaplan–Meier curves for time to resolution of ARI symptoms according to the CCQ score in groups of patients treated with OM-85 vs placebo.

Таблица 6. Доля пациентов со снижением температуры тела ниже 37°C в группах «ОМ-85» и «Плацебо»
Table 6. Proportion of patients with a decrease in body temperature below 37°C in the OM-85 and placebo groups

Время оценки	День 1		День 2		День 3		День 4		День 5	
	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо
Утро	8/194 (4,1%)	5/197 (2,5%)	24/267 (9,0%)	14/268 (5,2%)	62/269 (23,1%)	42/268 (15,7%)	103/269 (38,3%)	78/268 (29,1%)	161/269 (59,9%)	122/269 (45,4%)
<i>p</i>	0,382		0,090		0,031		0,024		0,001	
Вечер	9/261 (3,5%)	8/266 (3,0%)	28/241 (11,6%)	13/256 (5,1%)	55/238 (23,1%)	36/256 (14,1%)	97/239 (40,6%)	75/256 (29,3%)	132/239 (55,2%)	105/255 (41,2%)
<i>p</i>	0,775		0,008		0,010		0,008		0,002	
Время оценки	День 6		День 7		День 8		День 9		День 10	
	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо	ОМ-85	Плацебо
Утро	180/269 (66,9%)	160/270 (59,3%)	209/269 (77,7%)	178/270 (65,9%)	234/269 (87,0%)	211/269 (78,4%)	249/267 (93,3%)	229/268 (85,5%)	260/270 (96,3%)	233/272 (85,7%)
<i>p</i>	0,066		0,002		0,009		0,003		<0,001	
Вечер	166/239 (69,5%)	133/255 (52,2%)	184/239 (77,0%)	163/254 (64,2%)	204/239 (85,4%)	199/254 (78,4%)	223/241 (92,5%)	212/256 (82,8%)	71/78 (91,0%)	76/90 (84,4%)
<i>p</i>	<0,001		0,002		0,044		0,001		0,198	

Таблица 7. НЯ со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения у пациентов, получавших ОМ-85 или плацебо

Table 7. Respiratory, thoracic and mediastinal adverse events in patients receiving OM-85 or placebo

Класс/группа НЯ	Тяжесть	Группа «ОМ-85» (n=278)		Группа «Плацебо» (n=278)		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Все нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Легкая	5	1,8	20	7,2	0,004
	Средняя	2	0,7	2	0,7	
	Тяжелая	0	0,0	1	0,4	
Кашель	Легкая	2	0,7	14	5,0	0,002
	Средняя	0	0,0	1	0,4	
Заложенность носа	Легкая	1	0,4	2	0,7	1,000
	Средняя	1	0,4	1	0,4	
Першение в горле	Легкая	2	0,7	1	0,4	1,000
Ринорея	Легкая	0	0,0	1	0,4	1,000
	Средняя	1	0,4	0	0,0	
Боль в ротоглотке (орофарингеальная)	Легкая	0	0,0	1	0,4	1,000
Дисфония	Легкая	0	0,0	1	0,4	1,000
Легочная эмболия	Тяжелая	0	0,0	1	0,4	1,000
Некардиальная боль в грудной клетке	Легкая	1	0,4	0	0,0	1,000
Одышка	Легкая	0	0,0	1	0,4	1,000
Сухость в горле	Легкая	0	0,0	1	0,4	1,000
Чиханье	Легкая	1	0,4	0	0,0	1,000

3 – в группе «Плацебо». Статистически значимых различий в потребности антибактериальных средств между группами не выявили. Троим пациентам назначили амоксициллин/клавуланат, двоим – азитромицин.

Нежелательные явления

Всего зарегистрировали 179 эпизодов НЯ у 147 пациентов: у 62 (22,3%) в группе «ОМ-85» и у 85 (30,6%) в группе «Плацебо». Чаще всего наблюдали желудочно-кишечные

расстройства (31/147, 5,6%), по которым межгрупповых различий не выявили, и нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (30/147, 5,4%), которых существенно меньше в группе «ОМ-85» (табл. 7). Наиболее частыми НЯ были кашель (17/147, 3,1%) и головная боль (14/147, 2,5%), которые могли быть обусловлены основным заболеванием, а также диарея (11/147, 2%). В группе «Плацебо» зафиксировали одно серьезное НЯ (легочная эмболия), не связанное с ис-

следуемым препаратом, из-за которого пациента досрочно исключили из исследования.

По мнению исследователей, всего 7 легких НЯ в группе «ОМ-85» и 13 легких НЯ в группе «Плацебо» могли быть связанными с приемом исследуемого препарата.

В подавляющем большинстве случаев (89,4%) развитие НЯ не требовало отмены исследуемого препарата и других медикаментозных и немедикаментозных мер. Существенных различий между группами в этом плане не выявлено.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Лабораторные показатели, имеющие клиническое значение в отношении безопасности, на всем протяжении исследования статистически значимо не отличались между группами.

По данным ЭКГ не выявили существенных межгрупповых различий.

Результаты оценки жизненно важных показателей

В обеих группах к 5 и 10-му дню отмечали математически подтвержденное снижение ЧСС, ЧДД и диастолического артериального давления ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, зарегистрированными во время скринингового визита.

Физикальный осмотр

Выявили статистически значимые различия между группами на 10-й день по общему состоянию ($p = 0,006$), состоянию слизистых оболочек ($p < 0,001$), лимфатической системы ($p = 0,013$) и дыхательной системы ($p < 0,001$), что подтверждает эффективность ОМ-85.

Обсуждение

Выявленная в ходе исследования способность ОМ-85 снижать тяжесть симптомов ОРВИ и сокращать время до их исчезновения как по шкале WURSS-21, так и по CCQ повышает убедительность клинических рекомендаций по применению этого бактериального лизата в лечении ОРВИ. Отдельно следует отметить более раннюю нормализацию температуры тела у пациентов, принимавших ОМ-85, по сравнению с плацебо-группой.

Ускорение исчезновения симптомов ОРВИ при лечении с применением ОМ-85 может иметь важное социально-экономическое значение: в осенне-зимний период ОРВИ являются причиной более 90% всех обращений за амбулаторной помощью, обуславливая огромное количество пропущенных рабочих дней и значительные денежные издержки на лекарственные препараты.

Полученные результаты согласуются с материалами других клинических исследований эффективности этого бактериального лизата. По данным метаанализа J. Yin и соавт., включавшего 53 рандомизированных клинических исследования с участием 4851 пациента детского возраста, применение ОМ-85 вызывало не только снижение частоты респираторных инфекций по сравнению с контрольными группами, но и сокращение длительности этих заболеваний, в частности продолжительности лихорадки. Кроме того, прием ОМ-85 приводил к снижению потребности в АБТ [12].

Благоприятный профиль безопасности ОМ-85 как средства лечения ОРВИ, выявленный в исследовании, согласуется с результатами целого ряда ранее проведенных исследований в разных целевых популяциях [13–15], а также с обширными данными пострегистрационного применения этого препарата.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало эффективность и безопасность бактериального лизата ОМ-85 в комплексном лечении ОРВИ у взрослых.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие финансовых и других конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare no financial and no other conflicts of interest related to the publication of this article.

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. Проведение исследования организовано АО «Сандоз». Материал опубликован при финансовой поддержке АО «Сандоз». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The study was initiated by JSC Sandoz. The paper was published with the financial support of JSC Sandoz. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Список сокращений

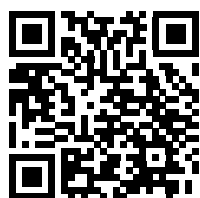
АБТ – антибактериальная терапия
ДИ – доверительный интервал
НЯ – нежелательные явления
ОРВИ – острые респираторные инфекции
ПКТ – первичная конечная точка
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ANOVA (analysis of variance) – дисперсионный анализ
AUC (area under the curve) – площадь под кривой; параметр биодоступности, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения и отражающий количество лекарственного вещества, поступившего в кровь

CCQ (Common Cold Questionnaire) – опросник для выявления людей с вирусной инфекцией
HR – Hazard Ratio (отношение рисков)
MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) – Медицинский словарь для регуляторной деятельности
ОМ-85 – стандартизованный лиофилизированный лизат 21 штамма восьми распространенных респираторных патогенов (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*)
PT (preferred term) – предпочтительные термины
WURSS-21 (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey 21) – опросник, который позволяет оценить тяжесть течения острого респираторного заболевания

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калюжин О.В. OM-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства. *Лечащий врач*. 2018;(3):77-82 [Kalyuzhin OV. OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung diseases: selection criteria, mechanisms and evidence. *Lechaschi Vrach*. 2018;(3):77-82 (in Russian)].
2. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198-209. DOI:10.1097/ACI.0000000000000433
3. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis – a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989;27(11):530-4. PMID:2693373
4. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198-209. DOI:10.1016/j.intimp.2017.10.032
5. Cardinale F, Lombardi E, Rossi O, et al. Epithelial dysfunction, respiratory infections and asthma: the importance of immunomodulation. A focus on OM-85. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(10):1019-26. DOI:10.1080/17476348.2020.1793673
6. Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, et al. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur J Pediatr*. 2007;166(4):365-76. DOI:10.1007/s00431-006-0248-3
7. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5-12. DOI:10.1007/s12519-010-0001-x
8. Study of the Efficacy and Safety of Broncho-munal®, Capsules, 7 mg for the Treatment of Acute Uncomplicated Respiratory Tract Infections. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05588804>. Accessed: 06.10.2023.
9. Barrett B, Brown RL, Mundt MP, et al. Validation of a short form Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21). *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:76. DOI:10.1186/1477-7525-7-76
10. Powell H, Smart J, Wood LG, et al. Validity of the common cold questionnaire (CCQ) in asthma exacerbations. *PLoS One*. 2008;3(3):e1802. DOI:10.1371/journal.pone.0001802
11. Kwak SG, Kim JH. Central limit theorem: the cornerstone of modern statistics. *Korean J Anesthesiol*. 2017;70(2):144-56. DOI:10.4097/kjae.2017.70.2.144
12. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198-209. DOI:10.1016/j.intimp.2017.10.032
13. Soler M, Mütterlein R, Cozma G, et al. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2007;74(1):26-32. DOI:10.1159/000093933
14. Tielemans C, Gastaldello K, Husson C, et al. Efficacy of oral immunotherapy on respiratory infections in hemodialysis patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nephrol*. 1999;51(3):153-60. PMID:10099888
15. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(6):1719-24. DOI:10.1164/ajrcrm.156.6.9612096

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.10.2023



OMNIDOCUTOR.RU

RU2311205602

Сочетанная трансплантация почки и фрагмента поджелудочной железы от живого донора у пациентки с сахарным диабетом 1-го типа после программного гемодиализа

А.С. Северина, А.А. Цкаева[✉], М.И. Евлоева, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

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

Аннотация

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы является эффективным методом лечения терминальной стадии почечной недостаточности при сахарном диабете. Успешная трансплантация позволяет достичь эугликемии, стабилизировать имеющиеся микрососудистые осложнения и замедлить их прогрессирование, улучшить качество жизни пациента, показатели липидного, кальций-фосфорного обмена, уменьшить риски сердечно-сосудистых событий. Поэтому из-за тяжелого общего состояния пациента вследствие длительной интоксикации, гипергликемии и других осложнений хронической болезни почек для улучшения исхода трансплантации крайне важным является максимально раннее проведение оперативного лечения с минимизацией периода пребывания пациента на диализной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, программный гемодиализ, сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы, диабетическая нефропатия

Для цитирования: Северина А.С., Цкаева А.А., Евлоева М.И., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Сочетанная трансплантация почки и фрагмента поджелудочной железы от живого донора у пациентки с сахарным диабетом 1-го типа после программного гемодиализа. Терапевтический архив. 2023;95(10):859–863. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202428

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Simultaneous living donor pancreas-kidney transplantation in a patient with type 1 diabetes mellitus after program hemodialysis. Case report

Anastasia S. Severina, Alla A. Tskaeva[✉], Madina I. Yevloyeva, Minara Sh. Shamkhalova, Marina V. Shestakova

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Simultaneous pancreas-kidney transplantation is an effective treatment option for end-stage renal disease with diabetes mellitus. Successful simultaneous pancreas-kidney transplantation allows achieving euglycemia, stabilizing existing microvascular complications and slowing their progression, improving the patient's quality of life, lipid and calcium-phosphorus metabolism, reducing the risks of cardiovascular events. Therefore, in view of the patient's severe general condition due to prolonged intoxication, hyperglycemia and other complications of chronic kidney disease, the earliest possible surgical treatment with minimization of the patient's stay on dialysis therapy is crucial to improve the outcome of transplantation.

Keywords: diabetes mellitus, hemodialysis, simultaneous pancreas-kidney transplantation, diabetic nephropathy

For citation: Severina AS, Tskaeva AA, Yevloyeva MI, Shamkhalova MSh, Shestakova MV. Simultaneous living donor pancreas-kidney transplantation in a patient with type 1 diabetes mellitus after program hemodialysis. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(10):859–863. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202428

Введение

Сахарный диабет (СД) – «эпидемия» XXI в. Общая численность пациентов с СД в Российской Федерации на 1 января 2023 г. составила 4,9 млн, хроническая болезнь почек (ХБП) при СД 1-го типа (СД 1) встречается у 22,8% пациентов, при СД 2-го типа (СД 2) – у 19,1% [1]. Прогрессирование диабетической нефропатии ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой и общей смертности [2]. Создание новых диализных центров и оптимизация их работы позволили увеличить продолжительность жизни пациентов с СД и терминальной ХБП (тХБП). Однако с учетом очень высокой инвалидизации и смертности пациентов на гемодиализе оптимальным методом заместительной почечной терапии (ЗПТ) является изолированная трансплантация почки от живого или посмертного донора

или сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ).

СТПиПЖ в настоящее время считается лучшим долгосрочным методом лечения тХБП у пациентов с СД 1. Прогноз таких пациентов существенно улучшился благодаря совершенствованию хирургических методов лечения и оптимизации иммуносупрессивной терапии, а достижение эугликемии и уменьшение вариабельности уровня глюкозы в крови обуславливает лучшую выживаемость трансплантата почки. Известны варианты СТПиПЖ от посмертного донора (СПК), трансплантация поджелудочной железы (ПЖ) после изолированной трансплантации почки, одномоментная трансплантация от живого донора почки и фрагмента ПЖ от живого (СПК-LL) или посмертного (СПКЛ) донора [3].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Цкаева Алла Асланбековна – врач-ординатор.
E-mail: AllaTskaeva@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-7695-6182

Северина Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук,
вед. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-0296-4933

[✉]Alla A. Tskaeva. E-mail: AllaTskaeva@yandex.ru;
ORCID: 0009-0006-7695-6182

Anastasia S. Severina. ORCID: 0000-0002-0296-4933

СТАТИСТИКА ПО УРОВНЯМ ГЛЮКОЗЫ И ЦЕЛЕВЫЕ ДИАПАЗОНЫ

13 октября 2022 – 26 октября 2022

14 дней

% времени нахождения датчика в активном состоянии

98%

Диапазоны и целевые значения для диабета 1 или 2-го типа

Диапазоны содержания глюкозы	Целевые диапазоны, % показаний (время/день)
Целевой диапазон 3,9–10,0 ммоль/л	Более 70% (16 ч 48 мин)
Ниже 3,9 ммоль/л	Менее 4% (58 мин)
Ниже 3,0 ммоль/л	Менее 1% (14 мин)
Выше 10,0 ммоль/л	Менее 25% (6 ч)
Выше 13,9 ммоль/л	Менее 5% (1 ч 12 мин)

Каждое увеличение во времени на 5% в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л является клинически полезным

Глюкоза средн.	9,8 ммоль/л
Показатель контроля за уровнем глюкозы (GMI)	7,5% или 59 ммоль/моль
Вариабельность уровня глюкозы	25,7%
Определяется как коэффициент вариации в процентах (%CV)	

ВРЕМЯ В ДИАПАЗОНАХ

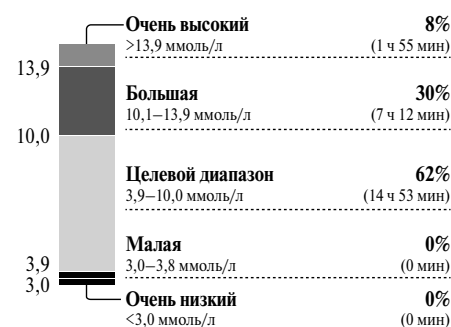


Рис. 1. Результаты flash-мониторинга гликемии пациентки.

Fig. 1. Results of flash-monitoring of the patient's glycemia.

Проведено немало исследований с оценкой выживаемости пациентов и трансплантатов после различных вариантов СТПИПЖ. Так, Т. Kobayashi и соавт. проанализировали 3 группы пациентов ($n=8918$) с января 1996 по сентябрь 2005 г. после СТПИПЖ: SPK, $n=8764$; SPKL, где ПЖ – от посмертного донора, почка – от живого, $n=115$; SPK-LL, $n=39$. Одно- и трехлетняя выживаемость пациентов для SPK составила 95 и 90%, SPKL – 97 и 95%, для SPK-LL – 100 и 100% соответственно ($p \geq 0,07$). Одно- и трехлетняя выживаемость трансплантата ПЖ для SPK составила 84 и 77%, для SPKL – 83 и 71%, для SPK-LL – 90 и 84% соответственно ($p \geq 0,16$). Одно- и трехлетняя выживаемость трансплантата почки для SPK составила 92 и 84%, для SPKL – 94 и 86%, для SPK-LL – 100 и 89% соответственно ($p \geq 0,37$). В работе обращает на себя внимание сопоставимо высокий процент выживаемости пациентов и трансплантатов после SPK-LL [4]. Представлено описание клинического случая пациентки с СД 1, перенесшей трансплантацию почки и фрагмента ПЖ от живого родственного донора после 4 лет ЗПТ программным гемодиализом.

Описание случая

Пациентка Н. 48 лет, СД 1 с 1987 г. (длительность заболевания – 35 лет). В дебюте кетоацидотическая кома, гликемия больше 25 ммоль/л. Немедленно инициирована инсулинотерапия.

Пациентка не соблюдала рекомендации врачей, компенсация углеводного обмена не достигалась на протяжении всего заболевания, что привело к развитию множественных микрососудистых осложнений. С 1997 г. повышение уровня креатинина, рекомендована нефропротективная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, которую пациентка получала нерегулярно. В 2008 г.

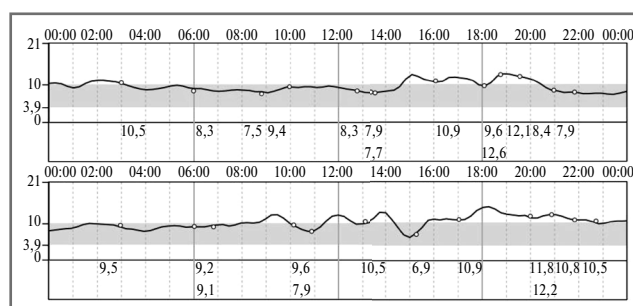


Рис. 2. Результаты flash-мониторинга гликемии пациентки.

Fig. 2. Results of flash-monitoring of the patient's glycemia.

по экстренным показаниям начата ЗПТ программным гемодиализом через центральный венозный катетер (креатинин больше 1000 мкм/л), через 3 мес переведена на ЗПТ перитонеальным диализом. В 2012 г. в Южной Корее провели одномоментную сочетанную аллотрансплантацию почки и фрагмента ПЖ (40%) от отца. Первичная функция обоих трансплантатов немедленная, без кризов отторжения, инициирована иммуносупрессивная терапия микофеноловой кислотой, такролимусом, метилпреднизолоном.

В течение первого года после СТПИПЖ отмечалось повышение препрандиальной гликемии до 8 ммоль/л, постпрандиальной – до 11 ммоль/л, после отмены метилпреднизолона, уменьшения дозы такролимуса и инициации пероральной сахароснижающей терапии (вилдаглиптин 50 мг/сут) достигнута эугликемия (HbA_{1c} – 5,5%). С 2014 г. – дисфункция донорской ПЖ, поэтому была возобновлена базис-болюсная инсулинотерапия. Показатели углеводного обмена в июле 2022 г.: С-пептид – 1,1 нг/мл, HbA_{1c} –

Информация об авторах / Information about the authors

Евлоева Мадина Исмаевна – аспирант, врач-эндокринолог.
ORCID: 0000-0001-6009-9872

Шамхалова Минара Шамхаловна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации. ORCID: 0000-0002-3433-0142

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

Madina I. Yevloyeva. ORCID: 0000-0001-6009-9872

Minara S. Shamkhalova. ORCID: 0000-0002-3433-0142

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

8,7%. После интенсификации инсулинотерапии в октябре 2022 г.: С-пептид – 0,6 нг/мл, HbA_{1c} – 8%, что не соответствует индивидуальному целевому значению (менее 7,0%). На рис. 1 и 2 представлены результаты flash-мониторинга.

В анамнезе: рецидивы хронического пиелонефрита трансплантата почки, требовавшие курсовой антибактериальной терапии 3 раза в год. На момент последней госпитализации наблюдалась удовлетворительная функция почечного трансплантата: скорость клубочковой фильтрации по Ребергу–Тарееву 44 мл/мин, соотношение альбумин/креатинин 16 мг/ммоль, что соответствует ХБП С3бА2. По данным ультразвукового исследования трансплантата выявлены эхографические признаки кисты трансплантированной почки. Пациентке рекомендована регулярная нефропротективная терапия (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента).

При обследовании на предмет наличия осложнений ХБП после операции отмечалась нормотония без терапии. На рис. 3 представлен график суточного мониторирования артериального давления (АД). С 2008 г. и по настоящее время сохраняется нефрогенная анемия: гемоглобин 110 г/л, эритроциты $4 \times 10^{12}/л$, насыщение трансферрина железом 14,8%. Рекомендована курсовая ферротерапия.

Оценка персистенции минеральных и костных нарушений при ХБП затруднена из-за отсутствия анамнестических данных. В июне 2022 г. диагностировали третичный гиперпаратиреоз [паратиреоидный гормон – 93 пг/мл на фоне гиперкальциемии (кальций, скорректированный на альбумин, 2,57 ммоль/л) и нормофосфатемии, уровень 25(ОН)D – 42 нг/мл]. По данным остеоденситометрии установили снижение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра до -2,6 SD по T-score. Ультразвуковое исследование околощитовидных желез без патологии. Рекомендовали соблюдение диеты с ограничением продуктов с высоким содержанием кальция, инициировали терапию цинакальцетом.

Из других микрососудистых осложнений СД у пациентки диагностировали пролиферативную стадию ретинопатии OU, в анамнезе неоднократные сеансы лазерной коагуляции сетчатки OU, отслойка сетчатки, витрэктомия, фактоэмulsionификация катаракты с последующей полной потерей зрения левого глаза (2001–2004 гг.). На момент госпитализации в 2022 г. состояние глазного дна стабильное, дополнительные вмешательства не требовались. С 2011 г. диабетическая нейропатия в дистальной и автономной (кардиоваскулярной) формах.

Из макрососудистых осложнений – нестенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (с максимальным стенозом до 40%).

Пациентке поставили диагноз. Основное заболевание – СД 1 [E10.7]. Осложнение основного заболевания: диабетическая микроангиопатия – диабетическая нефропатия. Состояние после аллотрансплантации почки и фрагмента ПЖ от родственного донора от 2012 г.: дисфункция трансплантата ПЖ; удовлетворительная функция почечного трансплантата; ХБП С3аА2; артериальная гипертензия 3-й степени, нормотония после трансплантации почки. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Минеральные и костные нарушения при ХБП: третичный гиперпаратиреоз, остеопороз с максимальным снижением минеральной плотности кости до -2,6 SD по T-score в шейке бедра, поясничном отделе позвоночника. Нефрогенная анемия. Ретинопатия, пролиферативная стадия OU, состояние после витрэктомии от 2004 г., панретикулярная лазерная коагу-

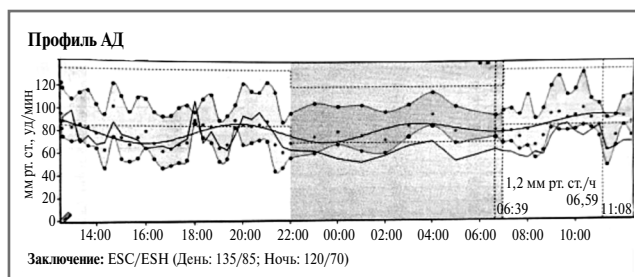


Рис. 3. Результаты суточного мониторирования АД.

Fig. 3. Results of 24-hour blood pressure monitoring.

лация сетчатки от 2001 до 2004 г., артериальная гипертензия, амавроз OS. Диабетическая нейропатия: дистальная и автономная (кардиоваскулярная) формы. Диабетические макроангиопатии: нестенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (максимальный стеноз задней большеберцовой артерии – ЗББА до 40%). Нестенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий (максимальный стеноз до 35%).

Особенностью данного случая является развитие через 2 года после СТППЖ дисфункции трансплантированного фрагмента ПЖ с формированием инсулинозависимости на фоне сахароснижающей терапии препаратом из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Несмотря на необходимость возобновления инсулинотерапии сохранился низконормальный уровень С-пептида, свидетельствующий о сохранности остаточной секреции инсулина трансплантатом, что дает надежду на достижение целевых показателей контроля гликемии. Последнее необходимо для замедления прогрессирования возвратной диабетической нефропатии трансплантата почки вместе с нефропротективной терапией на фоне рецидивирующего течения пиелонефрита и частого применения антибактериальной терапии.

Обсуждение

Успешная СТППЖ положительно влияет на течение многих уже развившихся микро- и макрососудистых осложнений СД, замедляя их прогрессирование, стабилизируя и способствуя регрессу микрососудистых осложнений на глазном дне, несмотря на противоречивые данные, за счет достижения эугликемии. Кроме того, по опубликованным данным С-пептид, косвенно отражающий секрецию инсулина, обладает нефропротективными свойствами, снижая гиперфильтрацию, альбуминурию и уменьшая мезангиальную экспансию [5]. В некоторых случаях данный процесс может носить отсроченный характер, что может быть связано с феноменом «метаболической памяти» [6].

Основной проблемой трансплантологии является недостаток донорского материала, что обуславливает длительное пребывание пациентов в листе ожидания трансплантации, повышая риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, уменьшая продолжительность жизни и ухудшая прогноз последующей трансплантации [7]. При наличии живого донора у пациента с СД и тХБП следует обсудить с ним возможность трансплантации почки, что позволит свести к минимуму период ожидания трансплантата и избежать диализа.

Однако если трансплантация почки от посмертного донора используется достаточно широко, то опыт SPK-LL ограничен. Время ожидания SPK обычно составляет 3–5 лет (в зависимости от группы крови и региона проживания пациента) [8]. R. Gruessner и соавт. продемонстриро-

вали, что четырехлетняя выживаемость пациентов в списках ожидания составляет 58,7% для пациентов с почечной недостаточностью, ожидающих СТППЖ [9]. Таким образом укорочение периода нахождения в листе ожидания трансплантации в условиях дефицита донорских органов во всем мире является одной из важнейших задач современной трансплантологии.

SPK-LL способствует уменьшению периода холодовой ишемии органов, увеличивая вероятность немедленной функции трансплантатов и снижая риск их отторжения в долгосрочной перспективе [10]. Такая трансплантация позволяет использовать более низкие дозы иммуносупрессивной терапии, уменьшая степень выраженности нежелательных явлений. Дополнительное преимущество SPK-LL наблюдается у пациентов с высокой сенсибилизацией к лейкоцитарным антигенам главного комплекса гистосовместимости человека, что расширяет пул доноров за счет возможности проведения предварительного кондиционирования реципиента при АВ0-несовместимости с донором [11]. Назначение определенной даты трансплантации от живого донора позволяет полноценно подготовить реципиента и донора к планируемому хирургическому лечению [12].

Вместе с тем SPK-LL характеризуется достаточно высоким риском осложнений, характерным для самой трансплантации и развивающимся у реципиента вследствие наличия экзокринной секреции ПЖ и низкого микроциркуляторного кровотока органа, и потенциальным риском для живого донора, который связан с обширным оперативным вмешательством, включая резекцию ПЖ. Хирургические осложнения у реципиента могут включать тромбоз сосудов трансплантата (примерно в 5% случаев, в настоящее время тромбоз трансплантата ПЖ остается основной причиной неиммунологического отторжения трансплантата) [13], кровотечение, несостоятельность анастомоза, непроходимость тонкой кишки и др. До 40% случаев могут потребовать проведения повторной операции [9, 14]. Частота ранней релапаротомии колеблется от 23 до 44%, а частота потери трансплантата ПЖ в первый месяц – от 3,1 до 18% [15, 16].

Потенциальные доноры имеют повышенный риск как ранних (хирургических) осложнений, так и поздних осложнений, включая развитие СД и/или экзокринной недостаточности ПЖ [17].

Успех оперативного лечения зависит от опыта хирургов и оснащенности центра. Для многих хирургических вмешательств существует четкая взаимосвязь между объемом производимых операций и результатами (повышение процента выживаемости пациентов и общей продолжительности их жизни). По имеющимся данным, сложные хирургические процедуры имеют лучший результат при проведении в центрах трансплантации с большим объемом операций, в частности панкреатодуоденального комплекса [18, 19]. В центрах, где проводятся 1–6 трансплантаций ПЖ в год, результаты ассоциированы с худшими исходами [11].

Для минимизации рисков потенциальные доноры должны соответствовать определенным критериям. Например, родственные доноры должны быть не менее чем

на 10 лет старше того возраста, в котором у реципиента диагностировали СД. У родственников 1-й степени родства не должен встречаться СД, исключаются доноры с гестационным СД в анамнезе [20]. Донор должен быть не старше 59 лет, с индексом массы тела до 30 кг/м². Но даже при соблюдении всех критериев вероятность развития осложнений для донора крайне велика, что еще раз подтверждает необходимость тщательной оценки соотношения потенциальной пользы и возможного риска для принятия окончательного решения при выборе варианта трансплантации.

Заключение

СТППЖ является эффективным методом лечения пациентов с тХБП на фоне СД 1. Основными преимуществами СТППЖ являются снижение смертности и улучшение качества жизни пациентов, что связано с отсутствием инъекций инсулина, необходимости частого контроля гликемии и снижением ее вариабельности, нормализацией почечной функции и замедлением прогрессирования осложнений СД. С учетом недостаточного количества донорского материала одним из вариантов СТППЖ может являться SPK-LL. Однако такие оперативные вмешательства должны проводиться в крупных медицинских центрах с большим объемом проводимых трансплантаций с тщательной оценкой потенциальных рисков для живого донора и пользы для реципиента.

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. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания Минздрава России (AAAA-B19-419121690050-8).

Funding source. The work was carried out as part of the implementation of the State task of the Ministry of Health of the Russian Federation (AAAA-B19-419121690050-8).

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

АД – артериальное давление

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ПЖ – поджелудочная железа

СД – сахарный диабет

СД 1 – сахарный диабет 1-го типа

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

СТППЖ – сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы

тХБП – терминальная ХБП

ХБП – хроническая болезнь почек

ESC (European Society of Cardiology) – Европейское общество кардиологов

ESH (European Society of Hypertension) – Европейское общество по артериальной гипертензии

SPK – сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы от посмертного донора

SPKL – одномоментная трансплантация почки от живого донора и фрагмента поджелудочной железы от посмертного донора

SPK-LL – одномоментная трансплантация почки и фрагмента поджелудочной железы от живого донора

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–23 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–23 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13035
2. Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, Upadhyay A. Diabetic Kidney Disease. *Prim Care*. 2020;47(4):645–59. DOI:10.1016/j.pop.2020.08.004
3. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967;61(6):827–37.
4. Kobayashi T, Gruessner AC, Wakai T, Sutherland DE. Three types of simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(3):948–53. DOI:10.1016/j.transproceed.2013.11.058
5. Hills CE, Brunskill NJ, Squires PE. C-peptide as a therapeutic tool in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol*. 2010;31(5):389–97. DOI:10.1159/000289864. PMID:20357430
6. Voglova B, Hladikova Z, Nemetova L, et al. Early worsening of diabetic retinopathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation – Myth or reality? *Am J Transplant*. 2020;20(10):2832–41. DOI:10.1111/ajt.15924
7. Dong Y, Zhou J, Li Z, et al. Influence of dialysis duration on outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplant. *Clin Transplant*. 2021;35(4):e14238. DOI:10.1111/CTR.14238
8. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(3):529–42.
9. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant*. 2004;4(12):2018–26. DOI:10.1111/j.1600-6143.2004.00667.x
10. Barr ML, Belghiti J, Villamil FG, et al. A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine data and medical guidelines. *Transplantation*. 2006;81(10):1373–85. DOI:10.1097/01.tp.0000216825.56841.cd
11. Boggi U, Vistoli F, Andres A, et al. First World Consensus Conference on pancreas transplantation: Part II – recommendations. *Am J Transplant*. 2021;21(Suppl. 3):17–59. DOI:10.1111/ajt.16750
12. Boggi U, Amorese G, Marchetti P, Mosca F. Segmental live donor pancreas transplantation: review and critique of rationale, outcomes, and current recommendations. *Clin Transplant*. 2011;25(1):4–12. DOI:10.1111/j.1399-0012.2010.01381.x
13. Khubutia MS, Pinchuk AV, Dmitriev IV, et al. Surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation: A single-center experience. *Asian J Surg*. 2016;39(4):232–7. DOI:10.1016/j.asjsur.2015.11.003
14. Kukla A, Ventura-Aguirre P, Cooper M, et al. Transplant Options for Patients With Diabetes and Advanced Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):418–28. DOI:10.1053/j.ajkd.2021.02.339
15. Byrne MH, Battle J, Sewpaul A, et al. Early protocol computer tomography and endovascular interventions in pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2021;35(1):e14158. DOI:10.1111/ctr.14158
16. Goussous N, St Michel DP, McDade H, et al. Is prophylactic drainage after pancreas transplant associated with reduced reoperation rate? *Exp Clin Transplant*. 2021;19(1):64–71. DOI:10.6002/ect.2020.0010
17. Kirchner VA, Finger EB, Bellin MD, et al. Long-term Outcomes for Living Pancreas Donors in the Modern Era. *Transplantation*. 2016;100(6):1322–8. DOI:10.1097/TP.0000000000001250
18. Schmidt CM, Turrini O, Parikh P, et al. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. *Arch Surg*. 2010;145(7):634–40. DOI:10.1001/archsurg.2010.118
19. Finks JF, Osborne NH, Birkmeyer JD. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N Engl J Med*. 2011;364(22):2128–37. DOI:10.1056/NEJMsa1010705
20. Han DJ, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Gut Liver*. 2010;4(4):450–65. DOI:10.5009/gnl.2010.4.4.450

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Неврологические проявления гипопаратиреоза: сложности диагностики

Е.П. Нужный[✉], К.В. Антонова, М.М. Танащян, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Москва, Россия

Аннотация

Гипопаратиреоз – состояние, характеризующееся сниженной продукцией паратиреоидного гормона или резистентностью тканей к его действию, что приводит к гипокальциемии и гиперфосфатемии. Неврологические проявления часто являются первыми при гипопаратиреозе и отличаются широким разнообразием симптомов поражения как центральной, так и периферической нервной системы, что требует проведения дифференциального диагноза с широким спектром неврологических заболеваний. Представлены два клинических наблюдения, иллюстрирующие особенности течения подострого и хронического гипопаратиреоза. В случае подострого гипопаратиреоза у молодой женщины наблюдалась тяжелая тетания с вовлечением глазодвигательных мышц (пароксизмальный страбизм), мышцы гортани (респираторный стридор), тела (опистотонус, «рука акушера») и развитием вторичной миопатии. В другом наблюдении при длительном хроническом течении послеоперационного гипопаратиреоза отмечалась адаптация пациентки к выраженной гипокальциемии, в клинической картине преобладали синдромы поражения головного мозга вследствие кальцификации его структур (синдром Фара). Обсуждаются возможные причины несвоевременной диагностики гипопаратиреоза, важность активного выявления симптомов нервно-мышечной гипервозбудимости и проведения лабораторного исследования фосфорно-кальциевого обмена.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, гипокальциемия, синдром Фара, кальцификация базальных ядер, тетания, клиническая картина

Для цитирования: Нужный Е.П., Антонова К.В., Танащян М.М., Иллариошкин С.Н. Неврологические проявления гипопаратиреоза: сложности диагностики. Терапевтический архив. 2023;95(10):864–869. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202429

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Neurological manifestations of hypoparathyroidism: diagnostic difficulties. Case report

Evgenii P. Nuzhnyi[✉], Ksenia V. Antonova, Marine M. Tanashyan, Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Hypoparathyroidism is a rare condition characterized by reduced production of parathyroid hormone or tissue resistance which leads to hypocalcemia and hyperphosphatemia. Neurological manifestations often occur as the first symptoms of hypoparathyroidism and are characterized by a wide variety of symptoms of both the central and peripheral nervous systems dysfunction, which requires a differential diagnosis with a wide range of neurological diseases. Two clinical cases illustrating the features of subacute and chronic hypoparathyroidism are presented. In the case of subacute hypoparathyroidism, a young woman presented with severe tetany involving the oculomotor muscles (paroxysmal strabismus), laryngeal muscles (respiratory stridor), body muscles (opisthotonus, «obstetrician's hand») and the development of secondary myopathy. In another case with a long-term chronic course of postoperative hypoparathyroidism, the patient's adaptation to severe hypocalcemia was noted; the clinical features were dominated by cerebral syndromes due to brain structures calcification (Fahr's syndrome). Possible reasons for late diagnosis of hypoparathyroidism, the importance of active detection of symptoms of neuromuscular hyperexcitability and laboratory testing of phosphorus and calcium metabolism are discussed.

Keywords: hypoparathyroidism, hypocalcemia, Fahr syndrome, basal ganglia calcification, tetany, clinical features

For citation: Nuzhnyi EP, Antonova KV, Tanashyan MM, Illarioshkin SN. Neurological manifestations of hypoparathyroidism: diagnostic difficulties. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(10):864–869. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202429

Введение

Гипопаратиреоз – достаточно редко встречающееся в практике невролога состояние, характеризующееся сниженной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ) или резистентностью тканей к его действию, что приводит к нарушениям фосфорно-кальциевого обмена (гипокальциемия, гиперфосфатемия) [1].

Распространенность гипопаратиреоза составляет 0,25 на 1 тыс. населения [1], по данным зарубежных исследований – 23–46 случаев на 100 тыс. [2]. Официально в России распространенность гипопаратиреоза неизвестна, однако, по подсчетам специалистов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», это свыше 30–60 тыс. пациентов [3].

В настоящее время выделяют послеоперационный гипопаратиреоз (транзиторный, хронический), аутоиммунный (в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов 1, 3 и 4-го типов, а также изолированный), генетический (изолированный, в составе поликомпонентных генетических синдромов), другие формы (нарушения обмена магния, инфильтративные заболевания ОЩЖ) и идиопатический гипопаратиреоз. Наиболее распространенным является послеоперационный гипопаратиреоз – около 75% всех случаев данной болезни [4]. Аутоиммунный характер заболевания с иммуноопосредованной деструкцией функциональных клеток ОЩЖ является второй по распространенности причиной гипопаратиреоза [5].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Нужный Евгений Петрович – канд. мед. наук, врач-невролог 5-го неврологического отд-ния. E-mail: enuzhny@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3179-7668

Антонова Ксения Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. 1-го неврологического отд-ния. ORCID: 0000-0003-2373-2231

[✉]Evgenii P. Nuzhnyi. E-mail: enuzhny@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3179-7668

Ksenia V. Antonova. ORCID: 0000-0003-2373-2231

Недостаточность ПТГ сопровождается развитием гипокальциемии, что происходит за счет снижения активности остеокластов с уменьшением высвобождения кальция из костей, повышения экскреции кальция с мочой, подавления синтеза кальцитриола в почках и снижения абсорбции кальция из кишечника.

Клинические проявления гипопаратиреоза в первую очередь обусловлены гипокальциемией, а степень выраженности симптоматики зависит от уровня и скорости снижения кальция крови. Для хронического гипопаратиреоза характерна адаптация к гипокальциемии, выраженные клинические проявления могут отсутствовать. Провоцирующими ухудшения факторами являются возрастание физической активности, медицинские процедуры, беременность и лактация [1].

Гипокальциемия приводит к частичной деполяризации мембран нейронов, тем самым увеличивая вероятность возникновения потенциала действия, что приводит к повышению нервно-мышечной возбудимости. Гипервозбудимость сенсорных нейронов проявляется в виде парестезий в конечностях и периоральной области, моторных нейронов – в виде фибрилляций, фасцикуляций и мышечных спазмов (кramпи, карпопедальный спазм, тетания, ларингоспазм), вегетативных нейронов – в виде бронхоспазма, тошноты, рвоты, запоров и диареи [6].

Тетанию необходимо дифференцировать с эпилепсией, неэпилептическими пароксизмальными состояниями, мышечной дистонией, конверсионными расстройствами. Поражение периферического нейромоторного аппарата при гипокальциемии может имитировать клиническую картину болезни двигательного нейрона, полиневропатии и миопатии, синдрома доброкачественных фасцикуляций, идиопатических кramпи. Нервно-мышечная гипервозбудимость может быть диагностирована при исследовании симптомов Хвостека (спазм лицевой мускулатуры при перкусии в области выхода лицевого нерва) и Труссо (судорога кисти через 2–3 мин после сдавливания плеча манжетой для измерения артериального давления).

Наиболее тяжелым и жизнеугрожающим осложнением гипопаратиреоза является гипокальциемический криз, сопровождающийся приступами тетании, которым могут предшествовать парестезии лица, кистей и стоп, страх, тревога, фибриллярные подергивания отдельных мышц. Чаще всего мышечные спазмы возникают в верхних конечностях, реже в нижних. Может отмечаться спазм мускулатуры лица с сардонической улыбкой или формированием «рыбьего рта», тризм. Спазмы мышц верхних конечностей приводят к характерному положению руки – положительный симптом Труссо, называемый также «рука акушера»: пальцы сжаты и слегка приведены к ладони, I палец сведен, кисть согнута в лучезапястном суставе. При спазме мускулатуры нижних конечностей бедра и голени вытянуты, стопы ротированы кнутри, туловище выгибается кзади (опистотонус). Присоединяющееся сокращение межреберных мышц, мышц живота и диафрагмы резко нарушает дыхание. Спазмы гладкой мускулатуры могут способствовать развитию клинической картины различных заболеваний,

в том числе имитировать приступы стенокардии. Острая гипокальциемия требует неотложного лечения.

Поражение центральной нервной системы чаще наблюдается при хронической гипокальциемии и в первую очередь связано с прогрессирующей кальцификацией структур головного мозга (ГМ): базальных ядер, таламусов, белого вещества больших полушарий и мозжечка, зубчатых ядер, что получило название «синдром Фара» (вторичный стрипаллидодентатный кальциноз). Для данного синдрома характерно прогрессирующее течение, сочетание двигательных (паркинсонизм, дистония, хорей, миоклонус, тремор, атаксия), когнитивных и психических нарушений. «Золотым стандартом» выявления кальцификатов является проведение компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии ГМ в специальных режимах (Susceptibility Weighted Imaging и T2*-Weighted Imaging – T2*WI) [7].

Диагноз гипопаратиреоза устанавливается на основании лабораторных данных: сочетание гипокальциемии со снижением уровня ПТГ.

Приводим собственные наблюдения пациенток с гипопаратиреозом и преобладающей неврологической симптоматикой, у которых постановка диагноза вызвала ряд трудностей.

Описание клинических наблюдений

Клиническое наблюдение 1

Пациентка М., 1993 года рождения. В апреле 2016 г. (23 года) через месяц после родов (беременность протекала без осложнений, роды прошли в срок через естественные родовые пути) отметила появление эпизодов двоения и непостоянного косоглазия за счет левого глаза (отклонение вверх, кнутри, кнаружи; **рис. 1**). МРТ ГМ – без патологии. Исключена глазная форма миастении (отсутствие патологической утомляемости, отрицательный декремент-тест круговой мышцы глаза). С мая 2016 г. стали беспокоить внезапная дистоническая установка пальцев кистей («рука акушера»), приступы удушья инспираторного характера длительностью 30–40 с до 20 раз в день. Осмотрена терапевтом, неврологом, установлен диагноз «соматоформное расстройство».

В июне 2016 г. произошло нарастание дистонических гиперкинезов и приступов удушья. Госпитализирована в стационар г. Москвы с предварительным диагнозом «аутоиммунный энцефалит (?) полиморфное психотическое расстройство (?)». Во время госпитализации отмечалось нарастание тонуса в руках, больная отказывалась от еды, отмечались приступы повышения мышечного тонуса во всем теле с выгибанием туловища. На фоне введения галоперидола выросла заторможенность, вынужденное положение с запрокидыванием головы и сжатием кистей в кулак. Переведена в отделение реанимации, при проведении МРТ выявили признаки отека ГМ, при анализе спинномозговой жидкости (СМЖ) – цитоз и белок в норме, полимерная цепная реакция СМЖ на вирусные инфекции – отрицательно, олигоклональный синтез в крови и СМЖ не обнаружен. В анализах крови: креатинкиназа – 2080 Ед/л (0–190), лактатдегидрогеназа – 1162 Ед/л (135–214), тиреотропный гормон – 1,43 мкМЕ/мл (0,4–4,0), остальные по-

Информация об авторах / Information about the authors

Танашян Маринэ Мовсесовна – чл.-кор. РАН, проф., зам. дир. по науч. работе, зав. 1-м неврологическим отделением. ORCID: 0000-0002-5883-8119

Иллариошкин Сергей Николаевич – чл.-кор. РАН, проф., зам. дир. по науч. работе, рук. отд. исследований мозга. ORCID: 0000-0002-2704-6282

Marine M. Tanashyan. ORCID: 0000-0002-5883-8119

Sergey N. Illarioshkin. ORCID: 0000-0002-2704-6282

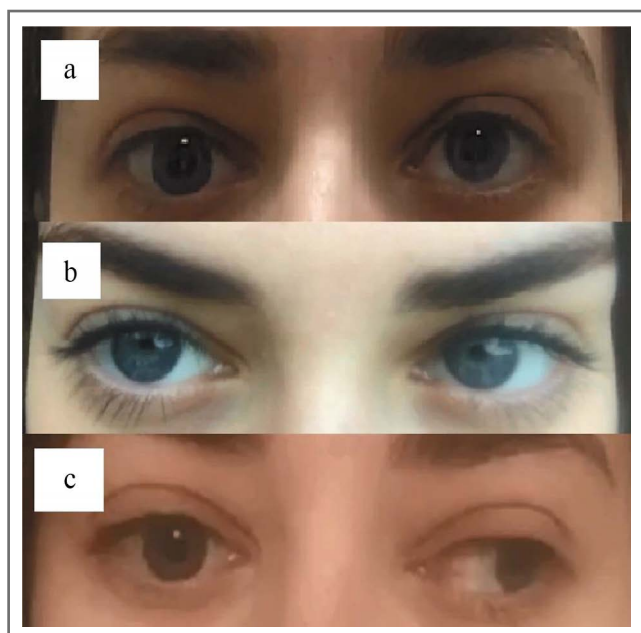


Рис. 1. Пароксизмальный страбизм: а – отклонение левого глазного яблока вверх; б – кнутри; с – кнаружи.

Fig. 1. Paroxysmal strabismus: a – deviation of the left eye up; b – inwards; c – outwards.

казатели в пределах нормы. Фосфорно-кальцевый обмен не исследовался. Видео-электроэнцефалографический мониторинг: эпилептиформная активность не выявлена. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек и надпочечников – без патологии. Проводились инфузии сульфата магния – с положительным эффектом в виде нормализации мышечного тонуса и поведения. Выписана с улучшением.

Амбулаторно выявлено легкое повышение лактата в крови до 2,4 ммоль/л (0,5–2,2). Заподозрена митохондриальная энцефаломиопатия, панельное секвенирование 62 ядерных генов, мутации в которых приводят к митохондриальной патологии – клинически значимых мутаций не выявлено.

В августе 2016 г. утром развился приступ с отключением сознания, тонико-клоническими судорогами и прикусом языка. Ночной видео-электроэнцефалографический мониторинг – без эпилептиформной и очаговой активности. Через 2 нед возник повторный приступ: во сне развился кашель, затем приступ удушья, после чего челюсти сомкнулись, прикусила язык и губы, была без сознания 1–2 мин с последующей амнезией приступа.

В сентябре 2016 г. госпитализирована в ФГБНУ «Научный центр неврологии» для уточнения диагноза. В общем анамнезе: сопутствующие заболевания отрицает, семейный анамнез не отягощен по эндокринным и неврологическим заболеваниям. При осмотре в соматическом статусе – без особенностей, кожные покровы и слизистые оболочки чистые. Клинических признаков кандидоза не отмечено. В неврологическом статусе отмечались мышечная гипотония, снижение глубоких рефлексов при сохранной силе мышц. Во время осмотра: приступы кашля, ларингеальный стрidor (длительностью до 1 мин), регрессирующие самостоятельно с последующей дисфонией. Положительные симптомы Хвостека и Труссо.

Общие анализы крови, мочи в норме, миоглобин в моче не выявлен. В биохимическом анализе крови: креатинкиназа – 2899 Ед/л (0–190), лактатдегидрогеназа – 653 Ед/л (135–214), С-реактивный белок – 9,2 мг/л (0–5), щелочная фос-

фатаза – 344,1 Ед/л (0–177), кальций общий 1,63 ммоль/л (2,0–2,7), кальций ионизированный 1,08 ммоль/л (1,16–1,32), 25(ОН) витамин D – 46 нг/мл (30–100), ПТГ – 4,55 пг/мл (9,5–62), магний – 0,71 ммоль/л (0,66–1,07), фосфор неорганический – 2,97 ммоль/л (0,87–1,45). Скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI) – 99 мл/мин/1,73 м².

Анализ суточной мочи: кальций – меньше 0,75 ммоль/сут (2,5–7,5), фосфор – 12,5 ммоль/сут (12,9–40,0).

Электрокардиограмма: ритм синусовый, 69 в мин, удлинение интервала Q–T – 0,49 с (0,32–0,45). КТ ГМ без признаков кальцификации мозговых структур. Игольчатая электромиография: признаки первично-мышечного уровня поражения. УЗИ щитовидной железы и ОЩЖ без особенностей.

Установлен диагноз «тетания с вовлечением глазодвигательных мышц, мышц гортани и тела; состояние после перенесенных повторных генерализованных судорожных приступов от августа 2016 г. Вторичная миопатия. Первичный гипопаратиреоз. Гипокальциемия». Иницирована терапия препаратами кальция. На фоне приема первых 3 таблеток кальция карбоната 500 мг достигнут «драматический» клинический эффект. В результате проводимого лечения (альфакальцидол 1 мкг/сут, кальция карбонат 1500 мг/сут) в течение 5 дней приступы удушья полностью регрессировали. Выписана с улучшением. Катамнез – 5 лет, на фоне регулярного приема препаратов (альфакальцидол, препараты кальция) и контроля фосфорно-кальцевого обмена неврологической симптоматики нет.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка К., 1960 года рождения. В 1995 г. перенесла тиреоидэктомию (по поводу зоба Хашимото, согласно выписному эпикризу), после чего периодически отмечала парестезии в руках и ногах. Изредка беспокоили спазмы мышц конечностей. К этому состоянию адаптировалась. К врачу по данному поводу не обращалась, фосфорно-кальцевый обмен не исследовался. Состояние длительное время оставалось стабильным. По поводу первичного гипотиреоза в исходе тиреоидэктомии длительно принимала L-Тироксин 100 мкг/сут. Поддерживался стойкий эутиреоз. В 2003 г. выявлена остеопения, рекомендована коррекция питания.

С начала 2019 г. (в возрасте 59 лет) отметила замедленность мышления и движений, снижение памяти. Обратилась к неврологу, диагностировали дисциркуляторную энцефалопатию. Проводилась нейрометаболическая терапия – без эффекта. С конца июня 2019 г. присоединились нечеткость речи, осиплость голоса, отметила трудности концентрации внимания, ухудшение памяти. В анамнезе нет указаний на артериальную гипертензию, нарушения мозгового кровообращения, ишемическую болезнь сердца, заболевания периферических артерий.

При проведении МРТ ГМ дважды от июня и августа 2019 г. выявлены симметричные области поражения в лобных, теменных и затылочных долях, базальных ядер и гемисфер мозжечка, без признаков накопления контрастного вещества (рис. 2). Результаты МРТ расценены как «проявления синдрома осмотической демиелинизации (?) или энцефалита (?)». Проводились инфузии метилпреднизолона, дексаметазона, в дальнейшем – терапия таблетированным преднизолоном менее 1 мес (дозы неизвестны) с положительным эффектом в виде улучшения речи. В августе 2019 г. при падении с высоты собственного роста получила закрытый перелом обеих лучевых костей в нижней трети (проводился остеосинтез аппаратом Илизарова).

В сентябре 2019 г. обратилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» с направительным диагнозом «энцефаломиелит» с жалобами на замедленность движений, шаткость при ходьбе, нечеткость речи, снижение памяти. Судороги и мышечные подергивания не беспокоили.

При осмотре в неврологическом статусе выявлялись умеренные когнитивные нарушения (брадифрения, ошибки в тесте рисования часов, отсроченное воспроизведение – 2 слова из 5), горизонтальный нистагм, легкая дизартрия и дисфония, общая брадикинезия, мозжечковая атаксия (неустойчивость в пробе Ромберга, интенционный тремор и легкая дисметрия при выполнении координаторных проб), подволакивание левой ноги при ходьбе. Положительный симптом Хвостека с обеих сторон. Симптом Труссо – отрицательный.

На момент обращения принимала альфакальцидол 0,5 мкг в день, кальция карбонат 500 мг в день, левотироксин натрия 100 мкг в день, ацетилсалициловую кислоту 75 мг плюс магния гидроксид 15,2 мг в день.

Изображения МРТ повторно пересмотрены совместно неврологом и рентгенологом. Заключение: данные МРТ, вероятнее всего, соответствуют стриопаллидодентатному кальцинозу (синдром Фара) с поражением белого вещества (лейкоэнцефалопатия), базальных ядер и мозжечка (см. рис. 2).

Результаты анализов крови от сентября 2019 г.: кальций общий – 1,37 ммоль/л (2,1–2,55), кальций ионизированный – 0,65 ммоль/л (1,03–1,23), фосфор – 2,08 ммоль/л (0,74–1,52), магний – 0,61 ммоль/л (0,66–0,99), тиреотропный гормон – 1,12 мМЕ/л (0,4–4,0), ПТГ – 0,34 пмоль/л (1,6–6,9), 25(ОН) витамин D – 28 нг/мл (30–100).

При проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости выявили снижение минеральной плотности костной ткани в позвонках L₁–L₃ до уровня остеопении, t-критерий равен -1,7 стандартного отклонения.

Установлен диагноз «стриопаллидодентатный кальциноз (синдром Фара). Хронический послеоперационный гипопаратиреоз в исходе хирургического вмешательства на органах шеи от 1995 г. Гипокальциемия. Недостаток витамина D. Тяжелый остеопороз с развитием закрытых переломов обеих лучевых костей в нижней трети от августа 2019 г. – справа с угловым смещением, слева оскольчатый со смещением. Первичный гипотиреоз в исходе тиреоидэктомии от 1995 г., медикаментозная компенсация».

При первичном подтверждении гипокальциемии, гипомagneмии, гиповитаминоза D и гипопаратиреоза рекомендована терапия альфакальцидолом 1,5 мкг/сут, препаратами кальция суммарно 1500 мг/сут, препаратами колекальциферола в насыщающей дозе с переходом на поддерживающую, препаратом магния. Продолжена заместительная терапия гипотиреоза. Далее присоединена терапия остеопороза.

Динамика состояния: пациентка получает длительно терапию препаратами кальция, колекальциферола и активного метаболита витамина D. Терапия и коррекция доз принимаемых препаратов осуществляются с учетом результатов мониторинга показателей крови и мочи, проводилось ультразвуковое исследование почек. На фоне терапии пациентка отмечает улучшение походки и координации движений, улучшились речь, память и внимание.

В 2021 г. на фоне противоостеопоротической терапии перенесла перелом правой плечевой кости при падении с высоты собственного роста.

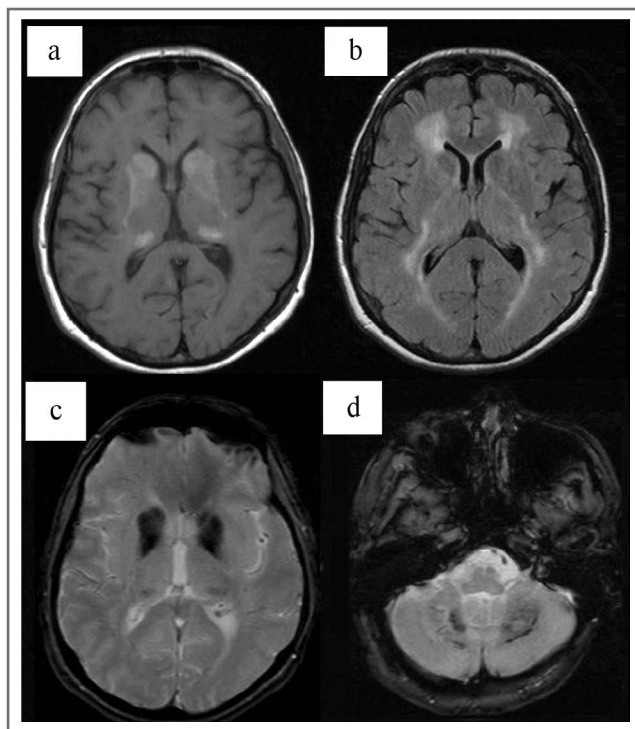


Рис. 2. МРТ ГМ пациентки К.: а – определяется гиперинтенсивный сигнал в режиме T1 в проекции базальных ядер и таламусов; б – гиперинтенсивность белого вещества лобных, теменных и затылочных долей в режиме T2-FLAIR; в – симметричный гипоинтенсивный сигнал в области базальных ядер; д – в полушариях мозжечка в режиме T2*WI.

Fig. 2. Brain MRI study of patient K.: а – hyperintense signal in the T1 mode in the projection of the basal ganglia and thalamus; б – white matter hyperintensity of the frontal, parietal and occipital lobes in the T2-FLAIR mode; в – symmetric hypointense signal in the basal ganglia; д – cerebellar hemispheres in T2*WI mode.

Обсуждение

Приведенные клинические случаи демонстрируют широкое разнообразие и значительный полиморфизм клинических (в первую очередь неврологических) проявлений гипопаратиреоза. Различия симптоматики, вероятнее всего, обусловлены особенностями течения гипопаратиреоза (острое и хроническое).

В первом наблюдении (пациентка М.) неврологические проявления дебютировали остро с развития эпизодов тетании глазодвигательных мышц (пароксизмальный страбизм), быстрым присоединением тетании мышц гортани, конечностей и туловища. За весь период болезни (6 мес) заподозрены шесть различных заболеваний (миастения, соматоформное расстройство, аутоиммунный энцефалит, острый психоз, митохондриальная болезнь, эпилепсия). Примечательными являются редкие проявления гипокальциемии у данной пациентки: дебют с глазодвигательных нарушений, а также высокие значения креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и признаки первично-мышечного поражения при проведении электромиографии, что свидетельствует о развитии вторичной миопатии при отсутствии мышечной слабости. Пароксизмальный страбизм является редким проявлением гипопаратиреоза и обычно свидетельствует о тяжелой гипокальциемии [8]. Миопатия

при гипопаратиреозе может проявляться утомляемостью, миалгиями, парезами, нейромииотонией, а также протекать бессимптомно с повышением уровня мышечных ферментов и миоглобина [9, 10], в редких случаях развивается рабдомиолиз [11].

Клиническая картина у пациентки М. представлена изолированным гипопаратиреозом при отсутствии клинико-лабораторных признаков слизисто-кожного кандидоза и других заболеваний, характерных для аутоиммунных полигландулярных синдромов (тиреоидит, болезнь Аддисона, сахарный диабет 1-го типа, целиакия, витилиго и др.) [12]. Отсутствие кальцификатов в ГМ свидетельствует о недавнем дебюте болезни. Кроме того, отрицательный семейный анамнез, возраст дебюта и отсутствие признаков полиорганного поражения не типично для наследственных форм гипопаратиреоза (изолированных, митохондриальных, синдромальных). Таким образом, несмотря на отсутствие проведенного генетического исследования (по причине его высокой стоимости), наиболее вероятным диагнозом является «изолированный аутоиммунный гипопаратиреоз». Однако нельзя исключить более редкие аутосомно-рецессивные (гены *PTH*, *GCM2*) или аутосомно-доминантные с мутацией *de novo* (гены *PTH*, *GCM2*, *CaSR*) формы гипопаратиреоза [12].

Клиническая картина заболевания пациентки К. (наблюдение 2) демонстрирует хроническое длительное течение послеоперационного гипопаратиреоза. На начальных этапах жалобы были неспецифичны (парестезии, спазмы мышц), что не заставляло пациентку и врачей искать их причины. Диагноз гипопаратиреоза установили лишь спустя 24 года (!) после паратиреоидэктомии, когда развились серьезные осложнения – синдром Фара с развернутой неврологической симптоматикой (когнитивные и двигательные нарушения). Кроме того, жалоб, характерных для гипокальциемии (парестезий в конечностях и периоральной области, мышечных спазмов) на момент обращения в 2019 г. не было. При этом отмечено снижение уровней кальция, магния, витамина D и ПТГ. Пациентка была адаптирована к низким уровням кальция крови с отсутствием выраженной клинической картины даже при тяжелой гипокальциемии. Патогенез кальцификации базальных ядер при гипопаратиреозе и гипокальциемии до конца не изучен. Однако ключевым звеном считается гиперфосфатемия: высокий уровень фосфатов в крови приводит к активации переносчика неорганических фосфатов SLC20A1 и гиперэкспрессии остеогенных молекул в хвостом ядре и сером веществе ГМ [13].

Обращают на себя внимание повторные переломы у пациентки К., в том числе и на противооператоротической терапии. Тяжелый остеопороз с низкоэнергетическими переломами не является характерным клиническим проявлением гипопаратиреоза. Представленный случай соотносится с данными С. Cipriani и соавт. о повышении частоты переломов у женщин с послеоперационным гипопаратиреозом в постменопаузе даже при отсутствии значительного снижения минеральной плотности кости [14]. Возможным объяснением может служить то, что хронический дефицит ПТГ у пациентов связан с глубоким снижением ремоделирования кости с последующим увеличением плотности кости и аномалиями микроархитектоники и прочности кости [15].

Необходимо отметить, что при появлении у пациентки К. двигательных и когнитивных нарушений установили диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» при отсут-

ствии значимых сердечно-сосудистых факторов риска и данных нейровизуализации, также не учли данные анамнеза (операция на органах шеи), что привело к назначению неэффективной терапии. Несвоевременная диагностика заболевания связана в том числе с неправильной трактовкой результатов МРТ ГМ, когда признаки кальцификации расценили как проявления синдрома осмотической демиелинизации (при отсутствии соответствующей клинической картины и электролитных нарушений в анамнезе) или воспалительного процесса (энцефалит). В ряде случаев МРТ-картину при синдроме Фара необходимо дифференцировать с накоплением других металлов в ГМ: меди (болезнь Вильсона), железа (наследственные нейродегенерации с накоплением железа), марганца (печеночная энцефалопатия), а также с наследственными моногенными формами кальцификации базальных ядер (болезнь Фара). В таких случаях рекомендовано проведение КТ ГМ (более чувствительна для выявления кальцификатов) либо МРТ ГМ в режимах Susceptibility Weighted Imaging и T2*WI, а также сопоставление клинической картины с данными анамнеза (в том числе семейного) и лабораторных обследований.

Заключение

Неврологические проявления гипопаратиреоза разнообразны, малоспецифичны и могут зависеть от темпа течения (острое, хроническое). У пациентов с неврологической симптоматикой без очевидного диагноза необходимо активно выявлять клинические симптомы гипокальциемии (Труссо, Хвостека и другие описанные выше клинические проявления), проводить исследование уровня кальция в крови. Своевременная диагностика гипопаратиреоза позволяет вовремя начать лечение, улучшить прогноз и качество жизни больных, а также избежать жизнеугрожающих 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 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.

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

ГМ – головной мозг

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОЦЖ – околощитовидные железы

ПТГ – паратиреоидный гормон

СМЖ – спинномозговая жидкость

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., и др. Обзор клинических рекомендаций по гипопаратиреозу. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(4):68-83 [Kovaleva EV, Eremkina AK, Krupinova JA, et al. Review of clinical practice guidelines for hypoparathyroidism. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2021;67(4):68-83 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12800
2. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(11):2277-85. DOI:10.1002/jbmr.1979
3. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В., и др. Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1149-54 [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV, et al. Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh)*. 2021;93(10):1149-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201109
4. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism – risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res*. 2014;29(11):2504-10. DOI:10.1002/jbmr.2273
5. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):85-9. DOI:10.1016/j.autrev.2013.07.006
6. Chou CT, Siegel B, Mehta D. Stridor and apnea as the initial presentation of primary hypoparathyroidism. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;80:30-2. DOI:10.1016/j.ijporl.2015.11.023
7. Хорева М.А., Смагина И.В. Кальцификация базальных ганглиев. Этиопатогенез, диагностика, клинические проявления. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(4):4-13 [Khoreva MA, Smagina IV. Basal ganglia calcification. Aetiopathogenesis, diagnostics, clinical manifestations. *Russian Neurological Journal*. 2020;25(4):4-13 (in Russian)]. DOI:10.30629/2658-7947-2020-25-4-4-13
8. Escudier A, Giabiconi E, Neven B, et al. Paroxysmal strabismus and stridor acquired in childhood: Do not overlook calcemia! *Arch Pediatr*. 2020;27(2):104-6. DOI:10.1016/j.arcped.2019.12.006
9. Zambelis T, Licomanos D, Leonardos A, Potagas C. Neuromyotonia in idiopathic hypoparathyroidism. *Neurol Sci*. 2009;30(6):495-7. DOI:10.1007/s10072-009-0140-9
10. Dai CL, Sun ZJ, Zhang X, Qiu MC. Elevated muscle enzymes and muscle biopsy in idiopathic hypoparathyroidism patients. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(3):286-9. DOI:10.3275/7679
11. Akmal M. Rhabdomyolysis in a patient with hypocalcemia due to hypoparathyroidism. *Am J Nephrol*. 1993;13(1):61-3. DOI:10.1159/000168590
12. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1722-36. DOI:10.1210/clinem/dgaa113
13. Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, Zappia M. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features. *Neurol Sci*. 2019;40(11):2251-63. DOI:10.1007/s10072-019-03998-x
14. Cipriani C, Minisola S, Bilezikian JP, et al. Vertebral Fracture Assessment in Postmenopausal Women With Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1303-11. DOI:10.1210/clinem/dgab076
15. Silva BC, Bilezikian JP. Skeletal abnormalities in Hypoparathyroidism and in Primary Hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):789-802. DOI:10.1007/s11154-020-09614-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.05.2022



Прогрессирующее лучевое поражение прямой кишки: есть ли возможность выйти из замкнутого круга? Клиническое наблюдение

Т.Э. Сковцова[✉], И.А. Оганезова, О.И. Медведева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Лучевая терапия – один из основных методов лечения рака предстательной железы. Ее могут применять и как самостоятельный вариант лечения, и как часть комбинированного. Современные методы обеспечивают облучение опухоли при минимальном воздействии на окружающие органы. Однако полностью исключить лучевую нагрузку на эти структуры они не позволяют. У большинства пациентов клинические проявления хронического лучевого проктита возникают в течение первых двух лет после облучения. В работе авторы отразили современные представления о патофизиологии, клинике, диагностике и лечении. В качестве примера привели клинический случай.

Ключевые слова: лучевой проктит, прогрессирующее лучевое поражение, осложнения лучевого проктита

Для цитирования: Сковцова Т.Э., Оганезова И.А., Медведева О.И. Прогрессирующее лучевое поражение прямой кишки: есть ли возможность выйти из замкнутого круга? Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2023;95(10):870–875.

DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202453

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Progressive radiation-induced rectal injury: is there an opportunity to get out of a vicious circle? A clinical case

Tatyana E. Skvortsova[✉], Inna A. Oganezova, Olga I. Medvedeva

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Radiation therapy is one of the main treatment option for prostate cancer used either independently or as a component of combined and complex treatment of the disease. Modern achievements make it possible to deliver doses of radiation that match the exact dimensions of the tumor for greater efficacy, with minimal exposure of the surrounding tissues, however, does not eliminate them. In most patients, clinical manifestations of chronic radiation proctitis occur during the first 2 years after radiation therapy. The article summarizes the current knowledge about pathophysiology, clinical manifestations, diagnostics and treatment options for this condition. In this paper, we present a case of complicated of chronic radiation proctitis.

Keywords: radiation proctitis, the progressing radiation injury, complications of the radiation proctitis

For citation: Skvortsova TE, Oganezova IA, Medvedeva OI. Progressive radiation-induced rectal injury: is there an opportunity to get out of a vicious circle? A clinical case. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(10):870–875. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202453

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) – один из методов лечения рака предстательной железы. Ее применяют самостоятельно или как часть комбинированного лечения. Современные методики ЛТ обеспечивают минимальное воздействие на близлежащие структуры, однако повреждение окружающих органов встречается часто [1]. Развитие лучевого проктита (ЛП) колеблется от 2 до 39% [2, 3]. Поздние лучевые поражения органов малого таза, по данным ряда авторов, составляют до 25% [3–5]. При этом у 85% пациентов симптомы развиваются как в течение первых двух лет после проведения облучения, так и десятки лет спустя [6].

Известно, что лучевые повреждения у коморбидных пациентов возникают чаще, чем у больных без сопутствующей патологии (70% против 18,1%) [6–8].

Патогенез

Тяжесть ЛП зависит от величины поглощенной суммарной дозы облучения и наличия воспалительных изменений слизистой оболочки [1]. Массивное разрушение клеток облученных тканей приводит к активации цитокиновой системы в слизисто-подслизистом слое прямой кишки и воспалительным изменениям стенок сосудов. Формирование облитерирующего эндартериита является причиной

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сковцова Татьяна Эдуардовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. E-mail: Tatyana.Skvortcova@szgmu.ru; ORCID: 0000-0002-9362-9961

Оганезова Инна Андреевна – д-р мед. наук, проф., каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. ORCID: 0000-0003-0844-4469

Медведева Ольга Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса. ORCID: 0000-0002-9730-7361

[✉]Tatyana E. Skvortsova. E-mail: Tatyana.Skvortcova@szgmu.ru; ORCID: 0000-0002-9362-9961

Inna A. Oganezova. ORCID: 0000-0003-0844-4469

Olga I. Medvedeva. ORCID: 0000-0002-9730-7361

возникновения критической ишемии слизистой слоя прямой кишки с последующей атрофией и фиброзом подслизистого слоя [6, 9]. Финальным результатом длительной ишемии становятся кровотечения из вновь образующихся сосудистых сплетений – телеангиэктазий, формирование стриктур прямой кишки, ректо-вагинальных и/или ректо-везикальных свищей [9].

Клиническая картина хронического ЛП (ХЛП) характеризуется наличием в кале слизи и крови, нерегулярным стулом, болевым абдоминальным синдромом в гипогастрии, в области промежности и ануса. Данные симптомы снижают качество жизни пациентов. Гематохезия может привести к развитию анемии различной степени выраженности. Пациенты могут предъявлять жалобы, обусловленные осложнениями ЛП (стриктура и рубцовая деформация кишки, свищи) [7].

Дифференциальная диагностика. Лучевые повреждения прямой кишки следует подозревать у любого пациента, которому проводили облучение тазовой области, при наличии таких симптомов, как диарея, ректальное кровотечение, тенезмы, императивные позывы, анальная инконтиненция (недержание кала, газов), боль в животе и в области ануса. Для диагностики поздних лучевых повреждений органов малого таза и исключения прогрессирования основного заболевания используют следующий алгоритм: сбор жалоб и анамнеза, осмотр, включая пальцевое исследование прямой кишки, и лабораторные исследования [4].

Инструментальные обследования проводят с целью выявления признаков ЛП и его осложнений, а также лучевых повреждений соседних органов [4]. При эндоскопическом исследовании определяются рыхлость и бледность слизистой оболочки, телеангиэктазии, изъязвления, стриктуры, свищи прямой кишки [7].

Лечение ХЛП должно включать терапевтические мероприятия, воздействующие на все звенья патогенетической цепи. Пациенты с ХЛП обращаются к терапевтам, гастроэнтерологам, хирургам, и диагноз устанавливается не всегда быстро [7]. Терапия ХЛП включает три последовательных этапа: консервативный, эндоскопический и хирургический. В большинстве случаев лечение больных ХЛП начинают с консервативной терапии. Эндоскопические или хирургические вмешательства применяют при более тяжелых случаях лучевой токсичности, а также неэффективности медикаментозного лечения [4, 10]. Лечение ХЛП предполагает комплексный подход, который включает коррекцию акта дефекации, анемии, гемостаза, купирование болевого синдрома, вазоактивную терапию, иммунотерапию, местную консервативную терапию (микр клизмы, свечи), гипербарическую оксигенацию, коагулирующую терапию, низкоинтенсивное лазерное излучение, применение внутритазовых блокад, эндоскопические манипуляции, хирургическое вмешательство, включая эндоваскулярную рентгенохирургию [4]. Каждый из этих методов лечения имеет свои преимущества и недостатки и все они могут применяться в различных сочетаниях в зависимости от их эффективности в процессе реабилитационных мероприятий.

Медикаментозная терапия. Консервативная терапия, по мнению разных авторов, может включать применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероидов, метронидазола, сульфата, инстилляции формалина, средств, нормализующих частоту и консистенцию стула, пробиотиков, антиоксидантов [4, 10–12]. Имеющиеся лечебные подходы основаны на опыте отдельных медицинских центров, клинических случаев и исследований с малой выборкой пациентов [10, 13, 14].

Месалазин – противовоспалительный препарат из группы 5-АСК 1-й линии в терапии ЛП. Месалазин обладает комплексом плеiotропных эффектов в отношении слизистой толстой кишки как при воспалительных заболеваниях кишечника, так и при ЛП [15]. Противовоспалительное действие: ингибирование липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, торможение синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, ингибирование провоспалительных цитокинов. Антибактериальное действие: ингибирует бактериальный метаболизм, подавляя инвазивность патогенов. Нормализация кишечной проницаемости и восстановление слизистой барьера: восстановление экспрессии белков плотных контактов клаудина-4 и окклюдина. Препараты месалазина в настоящее время являются наиболее изученными при ХЛП. Хотя клинические исследования проводили на небольших группах пациентов и получили смешанные результаты, большинство российских и зарубежных специалистов рассматривают местную и комбинированную (местная + пероральная) терапию месалазином в качестве базового средства при легких формах ЛП [11, 13, 14, 16].

В исследовании С. Wu и соавт. продемонстрировали эффективность свечей месалазина (Салофальк) в дозе 500 мг 2 раза в день у пациентов с ХЛП, не ответивших на лечение кортикостероидами, пробиотиками и антибиотиками. Применение свечей Салофальк показало достоверное существенное улучшение в отношении симптомов ЛП: ректального кровотечения и частоты стула, тенезмов, ректальной боли, заживления слизистой прямой кишки, телеангиэктазий, отека слизистой и заживления глубоких язв [17]. При поражении прямой и сигмовидной кишки, а также при тенезмах и частых дефекациях, когда пациенту сложно удерживать суппозитории, применяется пена месалазина. Благодаря высокой адгезивной способности пена надежно и длительно прикрепляется к пораженной слизистой оболочке, что позволяет избежать ее преждевременной эвакуации из кишки и обеспечивает терапевтический эффект. При ХЛП пена месалазина (Салофальк) применяется в дозе 1–2 г (1–2 введения в кишку) в сутки. В случае недостаточной эффективности монотерапии ректальными формами месалазина следует добавить месалазин перорально. Так, в исследовании E. Seo и соавт. комбинированная терапия 3 г в сутки перорального месалазина и 1 г в сутки месалазина в свечах у пациентов с ЛП в течение 4 недель приводила к существенному уменьшению ректального кровотечения, телеангиэктазий и контактной кровоточивости слизистой [18]. В лечении ХЛП следует выбирать пероральный препарат месалазина с доказанной эффективностью при дистальных формах колита. При применении гранул месалазина (Салофальк) в клинических исследованиях у 86% пациентов с язвенным проктосигмоидитом достигнута клиническая ремиссия, а эндоскопическое заживление – у 75% [19].

Масляная кислота используется для профилактики и лечения поздних лучевых повреждений кишечника с учетом ее эффектов в отношении слизистой оболочки толстой кишки. Она оказывает антиатрофическое, противоишемическое, противовоспалительное действия и восстанавливает барьерную функцию кишки. Кроме того, масляная кислота оказывает антидиарейное и пребиотическое действие. В настоящее время применяются препараты, обеспечивающие при пероральном приеме доставку масляной кислоты непосредственно в толстую кишку. Таким препаратом является Закофальк NMX. Включение Закофалька в схему лечения поздних лучевых повреждений кишечника приводит к уменьшению боли в животе, метеоризма, нормализации стула. По данным

колоноскопии отмечается уменьшение отека, кровоточивости слизистой оболочки толстой кишки [20].

Эндоскопическое лечение назначают с целью облитерации телеангиэктазий с помощью контактных (биполярная коагуляция) или бесконтактных методов (аргоноплазменная коагуляция – АПК, лазерная терапия, радиочастотная абляция, криотерапия). АПК в настоящее время является одним из наиболее перспективных и эффективных методов лечения постлучевых ректальных кровотечений. Частота осложнений при использовании этого метода ассоциируется преимущественно с перфорацией стенки кишки и варьирует от 2 до 28%. АПК направлена на лечение геморрагического компонента ХЛП [6].

Хирургическое лечение требуется 10–15% больных. Но при этом отмечается высокий уровень сложности операций и высокий риск осложнений (15–80%) и смертности (3–25%), что обусловлено патофизиологией радиационного повреждения. Показаниями к оперативному лечению являются выраженные стенозы прямой кишки и ректосигмоидного отдела, перфорации, свищи, рецидивирующие профузные кишечные кровотечения, не поддающиеся консервативной терапии. Возможно формирование стомы, резекция/экстирпация прямой кишки. По данным рандомизированных и популяционных исследований, частота формирования колостомы по поводу постлучевого проктита варьирует от 15 до 36%. Только в 10% случаев проводят в дальнейшем реконструктивные операции [21].

В качестве иллюстрации применения консервативного, эндоскопического и хирургического лечения ХЛП прогрессирующего течения приводим описание клинического случая.

Клиническое наблюдение

Пациент Б., мужчина 70 лет. В апреле 2018 г. диагностировали опухоль предстательной железы. Проводили гормональную терапию и ЛТ предстательной железы и области малого таза с сентября по ноябрь 2018 г.: стереотаксическое облучение (разовая очаговая доза 7,0 Гр, суммарная очаговая доза – СОД 21,0 Гр, биологически эффективная доза 51,0 Гр – сентябрь 2018 г.) и конформное облучение (разовая очаговая доза 2,0 Гр, СОД 50,0 Гр – октябрь – ноябрь 2018 г.). В течение 8 мес после ЛТ самочувствие было удовлетворительным. Жалоб по поводу пищеварительной системы не предъявлял. В июле 2019 г. появились жалобы на боль в области ануса, примесь крови к каловым массам, эндоскопическая диагностика выявила признаки постлучевого проктита, состоявшегося кишечного кровотечения. Пациент получил медикаментозную терапию (суппозитории с фенилэфрином, суппозитории с Метилурацилом, макрогол). В ноябре 2019 г. у пациента выявили нормохромную анемию легкой степени, ускорение скорости оседания эритроцитов до 30 мм/ч; простат-специфический антиген (ПСА) в пределах референсных значений. Кал на скрытую кровь – положительный, уровень фекального кальпротектина превышал верхнюю границу нормы в 3,5 раза. Пациента госпитализировали в хирургическое отделение с диагнозом «постлучевой проктит, кровотечение от 19 ноября 2019 г. Рак предстательной железы T3N0M0. Состояние после стереотаксического и конформного облучения предстательной железы. Анемия легкой степени тяжести». Выполняли 25 ноября 2019 г. 1-ю процедуру АПК ангиоэктазий по передней стенке прямой кишки. После выполнения процедуры АПК самочувствие пациента улучшилось (отметил уменьшение примеси крови в кале). При контрольном эндоскопическом исследовании от 2 декабря 2019 г. определили коагуляционный некроз передней стенки пря-

мой кишки 2,0×1,5 см (АПК от 25 ноября 2019 г.), множественные, местами сливающиеся ангиоэктазии 0,2–0,5 см, единичные с контактной кровоточивостью. Выполнили 2-ю процедуру АПК [7].

Через неделю после 2-й процедуры АПК пациент отметил абдоминальный болевой синдром, боль в области ануса и примесь крови в кале. При контрольном эндоскопическом исследовании по передней стенке прямой кишки выявили некротизированные массы. Магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза: стенки прямой кишки диффузно утолщены с сужением просвета кишки, реактивным отеком мезоректальной клетчатки; передняя стенка кишки изъязвлена на протяжении 2,3 см с веретеновидным затеком 1,0×1,5 см протяженностью 4,5 см, распространяющимся в воспалительном инфильтрате вдоль передней стенки кишки; тазовой лимфоаденопатии не выявили. Стенки мочевого пузыря циркулярно утолщены до 6–7 мм. Предстательная железа – 25 см³, диффузно отечная, наружный контур нечеткий. Заключение: состояние после ЛТ предстательной железы, посттерапевтические изменения паренхимы железы; постлучевой проктит, осложненный изъязвлением передней стенки прямой кишки, парапроктитом с формирующимся абсцессом; постлучевой цистит [7]. На фоне интенсивной консервативной терапии (этамзилат, пefлоксацин, метронидазол, рифаксимин, суппозитории с Метилурацилом, экстрактом красавки) отметили положительную динамику в виде уменьшения выраженности болевого синдрома. В январе 2020 г. у пациента выявили признаки прогрессирования воспаления (ускорение скорости оседания эритроцитов до 48 мм/ч, фекальный кальпротектин 735 мкг/г), железодефицитную анемию легкой степени (гемоглобин 111 г/л, железо 8,56 мкмоль/л). При эндоскопическом исследовании – значительное количество некротизированных масс по передней стенке прямой кишки [7].

С учетом длительно сохраняющихся повреждений слизистой оболочки прямой кишки рекомендовали наложение петлевой сигмостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациента выписали в удовлетворительном состоянии. Рекомендовали консервативное лечение препаратами 5-АСК, решение вопроса о реконструктивной операции через 6 мес. Пациент использовал ежедневное ректальное введение суппозитов (в виде клизм месалазина (Салофальк) 2 г/сут, чередуя с пеной месалазина (Салофальк) в той же дозе. Отмечался положительный клинический эффект (купирование болевого синдрома, исчезновение гематохезий). Пациенту рекомендовали курсы пребиотической терапии и колонопротекции 3 раза в год препаратом масляной кислоты (Закофальк). На фоне проводимой терапии пациенту 2 раза в год выполняли колоноскопию, где фиксировали положительную динамику – исчезновение некротизированных масс в области дефекта передней стенки, наличие фибрина в этой же области (рис. 1). Нормализовались показатели клинического анализа крови, С-реактивного белка. ПСА сохранился на нижнем пороговом уровне – 0,01 нг/мл.

С февраля по декабрь 2021 г. отмечали рост ПСА с 0,27 до 10,05 нг/мл, в связи с чем пациенту выполнили МРТ органов малого таза, в результате убедительных данных за наличие зон с высокой целлюлярностью в зоне сканирования не получили. На рис. 2 (T2-взвешенное изображение) зеленой стрелкой показано истончение (дефект) передней стенки прямой кишки, голубой – некоторое повышение сигнала от стенки и утолщение, возможно воспалительные изменения, желтой – пристеночное жидкостное содержимое. Пациенту назначили гормональную терапию (Зола-

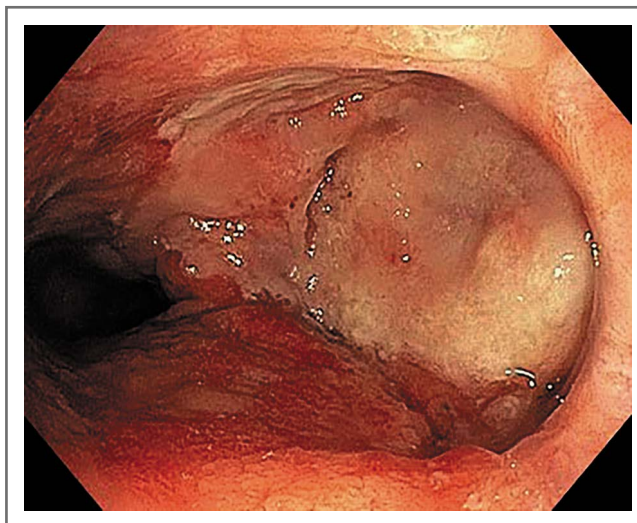


Рис. 1. Колоноскопия от 21 декабря 2021 г.

Налет фибрина и разрастание соединительной ткани в области дефекта передней стенки прямой кишки.

Fig. 1. Colonoscopy, December 21, 2021.

Fibrin deposits and proliferation of connective tissue in the area of the defect in the anterior wall of the rectum.



Рис. 2. МРТ органов малого таза от 27 января 2022 г.

T2-взвешенное изображение. Истончение (дефект), воспалительные изменения передней стенки прямой кишки и жидкостное содержимое.

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs, January 27, 2022. T2 VI. Thinning (defect), inflammatory changes in the anterior wall of the rectum and fluid contents.

декс 10,8 мг). Для уточнения признаков метастазирования рака простаты и необходимости ЛТ пациенту сделали позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, по результатам которой на серии томограмм костной системы отмечается ПСМА-позитив-

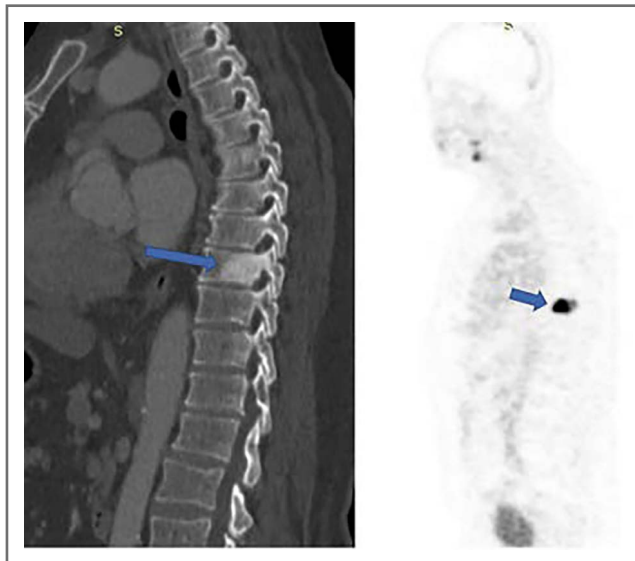


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, от 14 февраля 2022 г. Метастаз тела T₁₂ позвонка.

Fig. 3. Positron emission tomography, February 14, 2022. Metastasis of the T₁₂ vertebral body.

ный бластический метастаз в T₁₂ [очаг размером 37×37 мм с SUV (Standardized Uptake Value – стандартизированный уровень захвата) 26 г/мл с накоплением радиофармпрепарата]; **рис. 3.** С учетом выявленного поражения позвоночника пациенту провели локальное стереотаксическое облучение T₁₂ в режиме 3 фракций по 10 Гр, эквивалентная СОД 98,4 Гр, с положительным эффектом. Контрольный уровень ПСА стал в референсных значениях.

При отчетливой положительной динамике состояния прямой кишки в области дефекта передней стенки по данным эндоскопического и магнитно-резонансного исследований приняли решение о госпитализации в плановом порядке в хирургическое отделение с целью выполнения пациенту реконструктивно-пластической операции по восстановлению непрерывности кишечника, закрытия колостомы с формированием анастомоза, устранения параколостомальной грыжи. В гистологической картине колостомы: стенки толстой кишки сохранной архитектоники, отек и фиброз подслизистой оболочки с очаговой лимфоплазматической инфильтрацией и расстройствами кровообращения в виде полнокровных сосудов и кровоизлияний, также отмечается значительное утолщение подслизистого слоя до 1 мм и выраженные признаки фиброза (**рис. 4**).

С момента реконструктивной операции ухудшений самочувствия пациент не отмечал. Стул ежедневный, оформленный, 4-й тип по Бристольской шкале без патологических примесей, болевого синдрома при дефекации нет. Поддерживающая противорецидивная терапия ЛП: месалазин (Салофальк) в дозе 2 г/сут перорально в виде гранул, ректальная терапия выходного дня – клизмы/пена месалазин (Салофальк) 2 г/сут, двухмесячные курсы препарата масляной кислоты (Закофальк) 750 мг/сут. Контрольную ректороманоскопию провели спустя 1 год после реконструктивной операции и 3 года после некроза стенки прямой кишки – некротический дефект по передней брюшной стенке до 1/3 диаметра выполнен соединительной тканью (**рис. 5**), слизистая ампулы прямой кишки с единичными телеангиэктазиями (**рис. 6**), без спонтанной кровоточиво-

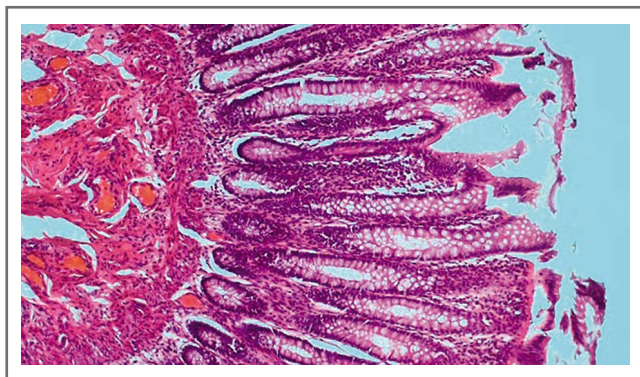


Рис. 4. Гистология колостомы от 18 февраля 2022 г.
Значительное утолщение подслизистого слоя до 1 мм за счет признаков фиброза (×100).

Fig. 4. Histology of colostomy, February 18, 2022.
Significant thickening of the submucosal layer up to 1 mm due to signs of fibrosis (×100).

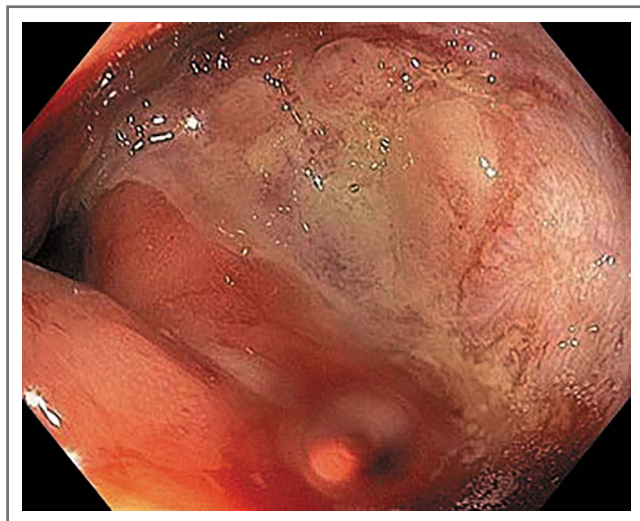


Рис. 5. Колоноскопия от 23 марта 2023 г.
Соединительнотканый дефект прямой кишки.

Fig. 5. Colonoscopy, March 23, 2023.
Connective tissue defect of the rectum.

сти, незначительная контактная кровоточивость на границе с фиброзной тканью по левой стенке. По результатам эндоскопического осмотра – ЛП в стадии ремиссии.

Обсуждение

Клиническое наблюдение демонстрирует вариант течения ХЛП. Пациента последовательно лечили различными методами: эндоскопический, хирургический, консервативный. Противорецидивное медикаментозное лечение после наложения петлевой сигмостомы (5-АСК, препарат масляной кислоты) позволило добиться значительного улучшения самочувствия, проведения реконструктивной операции, поддержания длительной клинической ремиссии после реконструктивной операции, подтвержденной эндоскопически, а также повысить качество жизни пациента.

Заключение

ХЛП – это проблема, находящаяся вне компетенции какой-либо одной конкретной медицинской специальности.

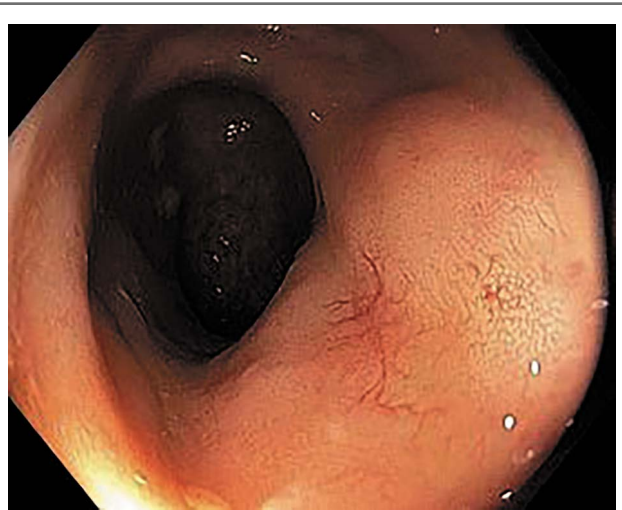


Рис. 6. Колоноскопия от 23 марта 2023 г.
Единичные телеангиэктазии прямой кишки.

Fig. 6. Colonoscopy, March 23, 2023.
Single telangiectasia of the rectum.

Пациенты с ХЛП чаще попадают в поле зрения терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, и диагноз устанавливается не всегда быстро. Требуется привлечение врачей разных специальностей для определения тактики ведения больного.

Актуальность проблемы обуславливается значительным приростом пациентов с новообразованиями органов малого таза, лечение которых проводится с применением ЛТ. ЛП следует подозревать у любого пациента, которому проводили облучение тазовой области, при наличии таких симптомов, как диарея, ректальное кровотечение, тенезмы, императивные позывы, анальная инконтиненция, боли в животе и в области ануса. Большинство случаев ЛП поддаются лечению. Противовоспалительные препараты в сочетании с контролем боли обеспечивают успешное устранение симптомов в большинстве клинических ситуаций.

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.

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.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Дмитрию Григорьевичу Бересту, канд. мед. наук, зав. эндоскопическим отд-нием клиники им. Петра Великого ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», за предоставленные эндодоты и Валерии Валериевне Нестеровой, врачу отд-ния компьютерной томографии клиники им. Петра Великого

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», за помощь в подготовке иллюстративных материалов.

Acknowledgments. Authors express their gratitude to Dmitry Berest, the head of the endoscopic department of the Peter The Great Clinic of the Mechnikov Northwestern State Medical University, for endoscopic photographs provided and Valeria Nesterova, doctor of the department of computer tomography of the Peter The Great Clinic of the Mechnikov Northwestern State Medical University, for help in the preparation of illustrative materials.

Список сокращений

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота
АПК – аргонплазменная коагуляция
ЛП – лучевой проктит
ЛТ – лучевая терапия
МРТ – магнитно-резонансная томография

ПСА – простат-специфический антиген
ПСАМ – простат-специфический мембранный антиген
СОД – суммарная очаговая доза
ХЛП – хронический лучевой проктит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mallick S, Madan R, Julka PK, Rath GK. Radiation Induced Cystitis and Proctitis – Prediction, Assessment and Management. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(14):5589-94. DOI:10.7314/apjcp.2015.16.14.5589
- Исаев И.Г., Гулиев Ф.А., Акперов К.С., Алиева Н.Р. Анализ частоты осложнений лучевой терапии у пациентов с раком предстательной железы. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(5):680-6 [Isaev IG, Guliev FA, Akperov KS, Alieva NR. Analysis of the frequency of radiation therapy complications in patients with prostate cancer. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(5):680-6 (in Russian)]. DOI:10.17750/KMJ2017-680
- Сычева И.В. Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(3):64-71 [Sycheva IV. Treatment of radiation-induced pelvic damage after radiation therapy for prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(3):64-71 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71
- Пасов В.В., Коротков В.А., Касымов М.Р., и др. Принципы лечения поздних лучевых повреждений прямой кишки у онкологических больных. *Андрология и генитальная хирургия*. 2021;22(1):21-7 [Pasov VV, Korotkov VA, Kasymov MR, et al. Principles of treatment of late rectal radiation damage in cancer patients. *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(1):21-7 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2021-22-1-21-27
- Сычева И.В., Пасов В.В. Лучевые повреждения органов малого таза после лечения ранних стадий рака предстательной железы (обзор литературы). *Радиация и риск*. 2014;23(4):99-115 [Sycheva IV, Pasov VV. Treatment of radiation-induced damage to pelvic organs following radiation therapy of early-stage prostate cancer (literature review). *Radiation and Risk*. 2014;23(4):99-115 (in Russian)].
- Гречин А.И., Пикун Д.Ю., Майновская О.А., и др. Хронический лучевой проктит. Современные возможности диагностики и лечения (обзор литературы). *Колонпроктология*. 2018;(3):66-74 [Grechin AN, Pikunov DY, Mainovskaya OA, et al. Chronic radiation proctitis. Modern opportunities of diagnosis and treatment (review). *Kolonproktologia*. 2018;(3):66-74 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2018-0-3-66-74
- Скворцова Т.Э., Оганезова И.А. Прогрессирующее лучевое поражение прямой кишки. Клиническое наблюдение. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2020;23(3):31-6 [Skvortsova TE, Oganezova IA. Progressing radiation injury of the rectum. Clinical observation. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2020;23(3):31-6 (in Russian)]. DOI:10.17816/MSER34934
- Mendenhall WM, McKibben BT, Hoppe BS, et al. Management of radiation proctitis. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(5):517-23. DOI:10.1097/COC.0b013e318271b1aa
- Wu XR, Liu XL, Katz S, Shen B. Pathogenesis, diagnosis, and management of ulcerative proctitis, chronic radiation proctopathy, and diversion proctitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(3):703-15. DOI:10.1097/mib.0000000000000227
- Топчий Т.Б. Лучевой проктит: алгоритмы диагностики и лечения. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2021;(3-4):3-10 [Topchii TB. Radiation proctitis: diagnosis and treatment algorithms. *Gastroenterologia Sankt-Peterburga*. 2021;(3-4):3-10 (in Russian)].
- Топчий Т.Б., Сычева И.В., Рухадзе Г.О., и др. Лучевые проктиты: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2019 [Topchii TB, Sycheva IV, Rukhadze GO, et al. Luchevye proktity: posobie dlia vrachei. Moscow: Prima Print, 2019 (in Russian)].
- Цицкарава А.З., Демин А.Н., Богданов П.И., и др. Хирургическое лечение ректального кровотечения на фоне хронического лучевого проктита у коморбидных пациентов. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2021;180(1):107-10 [Tsitskarava AZ, Demin AN, Bogdanov PI, et al. Surgical treatment of rectal bleeding in comorbid patients with chronic radiation proctitis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(1):107-10 (in Russian)]. DOI:10.24884/0042-4625-2021-180-1-107-110
- Porouhan P, Farshchian N, Dayani M. Management of radiation-induced proctitis. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(7):2173-8. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_233_19
- Tabaja L, Sidani SM. Management of Radiation Proctitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(9):2180-8. DOI:10.1007/s10620-018-5163-8
- Li R, Huang X, Yang L, et al. Integrated Analysis Reveals the Targets and Mechanisms in Immunosuppressive Effect of Mesalazine on Ulcerative Colitis. *Front Nutr*. 2022;9:867692. DOI:10.3389/fnut.2022.867692
- Vanneste BG, Van De Voorde L, de Ridder RJ, et al. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(10):1293-303. DOI:10.1007/s00384-015-2289-4
- Wu C, Guan L, Yao L, Huang J. Mesalazine suppository for the treatment of refractory ulcerative chronic radiation proctitis. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2319-24. DOI:10.3892/etm.2018.6464
- Seo EH, Kim TO, Kim TG, et al. The efficacy of the combination therapy with oral and topical mesalazine for patients with the first episode of radiation proctitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(9):2672-7. DOI:10.1007/s10620-011-1637-7
- Leifeld L, Pflutzer R, Morgenstern J, et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis – a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(9):1115-22. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04840.x
- Бердов Б.А., Пасов В.В., Курпешева А.К., Рухадзе Г.О. Опыт применения препарата Закофальк® в комплексном лечении больных ранним и поздним лучевым ректитом. В кн.: Опыт применения препарата Закофальк® в различных областях гастроэнтерологии: сб. науч.-практ. работ / под ред. М.Д. Ардатской. М.: 4ТЕ Арт, 2013; с. 51-6 [Berdov BA, Pasov VV, Kurpesheva AK, Rukhadze GO. Opyt primeneniia preparata Zakofal'k® v kompleksnom lechenii bol'nykh rannim i pozdnim luche-vm rektitom. V kn.: Opyt primeneniia preparata Zakofal'k® v razlichnykh oblastiakh gastroenterologii: sb. nauch.-prakt. rabot / pod red. MD Ardatsoi. Moscow: 4TE Art, 2013; p. 51-6 (in Russian)].
- Weiner JP, Wong AT, Schwartz D, et al. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2016;22(31):6972-86. DOI:10.3748/wjg.v22.i31.6972

Статья поступила в редакцию /
The article received: 18.09.2023



Преимущества агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова✉, М.Я. Измайлова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются эффективным средством лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), в основном благодаря увеличению секреции инсулина и подавлению высвобождения глюкагона за счет стимуляции соответствующих рецепторов. Принимая во внимание их положительное влияние на основные сердечно-сосудистые события, препараты данной группы с доказанными кардиопротективными эффектами рекомендованы для пациентов с СД 2 и клиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и их множественными факторами риска. В данной статье мы представляем обзор текущих клинических исследований, касающихся клинической эффективности и безопасности применения арГПП-1, и обсуждаем текущие перспективы применения арГПП-1 для лечения пациентов с СД 2.

Ключевые слова: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые исходы

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Титова В.В., Измайлова М.Я. Преимущества агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2023;95(10):876–880. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202425 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Advantages of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A review

Tatiana Yu. Demidova, Victoria V. Titova✉, Maryam Ya. Izmaylova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (arGLP1) are an effective treatment for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), mainly due to increasing insulin secretion and suppressing glucagon release by stimulating the respective receptors. Taking into account their positive effect on major cardiovascular events, drugs in this group with proven cardioprotective effects are recommended for patients with T2DM and clinical cardiovascular diseases or multiple cardiovascular risk factors. In this paper, we present an overview of current clinical studies on the clinical efficacy and safety of arGLP1 and discuss current prospects for arGLP1 as a therapy for patients with T2DM.

Keywords: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular outcomes

For citation: Demidova TYu, Titova VV, Izmaylova MYa. Advantages of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(10):876–880. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202425

Введение

За последние два десятилетия разработаны и успешно внедрены новые сахароснижающие препараты, включая лекарственные препараты на основе инкретиннов, состоящие из двух различных классов: ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1).

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) представляет собой пептидный гормон, продуцируемый энтероэндокринными L-клетками в терминальном отделе подвздошной и толстой кишки в ответ на прием пищи, а также популяцией нейронов в солитарном ядре ствола головного мозга [1, 2]. ГПП-1 совместно с другим инкретиновым гормоном – глюкозозависимым инсулиноотропным поли-

пептидом (ГИП) стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина. Около 50–70% секреции инсулина после перорального поступления глюкозы связано с действием секретируемых кишечником ГИП и ГПП-1 на эндокринные клетки поджелудочной железы, что определяет «инкретиновый эффект». ГИП и ГПП-1 улучшают гомеостаз глюкозы благодаря увеличению секреции инсулина, кроме того, ГПП-1 вызывает дополнительное снижение уровня глюкозы за счет задержки опорожнения желудка и ингибирования секреции глюкагона глюкозозависимым образом.

АрГПП-1 улучшают гликемический контроль подобно эндогенному ГПП-1, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляя секрецию глюкагона, замедляя опорожнение желудка и снижая потребление пищи за счет

Информация об авторах / Information about the authors

✉Титова Виктория Викторовна – ассистент каф. эндокринологии лечебного фак-та. E-mail: meteora-vica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8684-6095

✉Victoria V. Titova. E-mail: meteora-vica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8684-6095

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та. ORCID: 0000-0001-6385-540X

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

Измайлова Мария Ярагиевна – ассистент каф. эндокринологии лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-1385-0245

Maryam Ya. Izmaylova. ORCID: 0000-0002-1385-0245

прямого действия на центры насыщения и голода в гипоталамусе, что приводит к снижению массы тела [3].

Проведенные исследования по изучению сердечно-сосудистой безопасности [4–8], а также выполненные метаанализы показали положительное влияние арГПП-1 на сердечно-сосудистые и почечные исходы [9, 10]. В свете этих данных рекомендации по лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), а также пациентов с высоким риском развития атеросклеротических ССЗ или больных хронической болезнью почек предлагают рассмотреть возможность назначения арГПП-1 [11]. Однако однородность эффективности или безопасности для пациентов с СД 2 среди арГПП-1 остается не до конца определенной.

Клиническая эффективность

Клинические испытания показали, что арГПП-1 эффективно снижают уровень глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови при СД 2 по сравнению с плацебо. Лечение дулаглутидом связано с большим снижением HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак (0,51% и 1,04 ммоль/л) по сравнению с эксенатидом короткого действия, за ним следовали лираглутид (0,45%, 0,93 ммоль/л) и эксенатид 1 раз в неделю (0,38% и 0,85 ммоль/л); аналогичное снижение обнаружено при сравнении этих трех препаратов с ликсисенатидом [12]. Терапия арГПП-1 способствует снижению массы тела у пациентов с ожирением и СД 2 [13–15]. Метаанализ 25 исследований пациентов с избыточной массой тела или ожирением, с СД 2 или без него, получавших эксенатид или лираглутид в высокой дозе, показал среднее значение снижения массы тела на 2,7% от исходной массы тела по сравнению с контролем [16]. Семаглутид подкожно, пероральный семаглутид, эксенатид короткого действия и лираглутид оказались наиболее эффективными в снижении массы тела и систолического артериального давления (САД) [17]. Эксенатид совместно с изменением образа жизни (дефицит 600 ккал в день и физическая активность не менее 2,5 ч в неделю) приводил к большей потере массы тела, чем программа изменения образа жизни и плацебо ($-6,2 \pm 0,5$ кг против $-4,0 \pm 0,5$ кг) [18]. У пациентов с СД 2, плохо контролируемым на фоне монотерапии метформином или препаратами сульфаниламочевина, при назначении эксенатида наблюдается прогрессивная дозозависимая потеря массы тела ($-2,8$ и $-1,6 \pm 0,3$ кг соответственно) по сравнению с плацебо [19, 20].

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Сердечно-сосудистая безопасность арГПП-1 оценивалась в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании применения ликсисенатида ELIXA с участием 6068 пациентов, недавно госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, изменения риска сердечно-сосудистых событий не произошло [21]. Исследование по влиянию эксенатида на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 (EXSCEL) включало 14 752 пациента, 73% из которых имели ССЗ, в результате статистической значимости комбинированного показателя MACE по сравнению с плацебо не достигнуто (относительный риск – ОР 0,91; 95% доверительный интервал – ДИ 0,83–1,00; $p=0,06$) [22].

В рандомизированном исследовании LEADER на 9340 пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий (81% с установленным ССЗ) лираглутид снижал риск комбинированного первичного исхода – сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта –

на 13% (13,0% против 14,9%; ОР 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97). Отмечено направленное последовательное влияние на смертность от ССЗ (4,7% против 6,0%; ОР 0,78; 95% ДИ 0,66–0,93), инфаркта миокарда (ОР 0,86; 95% ДИ 0,73–1,00; $p=0,046$) и инсульта (ОР 0,86; 95% ДИ 0,71–1,06). Не наблюдалось существенной разницы в частоте госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при применении лираглутида по сравнению с плацебо (4,7% против 5,3%; ОР 0,87; 95% ДИ 0,73–1,05).

В исследовании SUSTAIN-6 на 3297 пациентов с СД 2 с высоким риском ССЗ (61% с установленным заболеванием коронарных артерий) лечение семаглутидом снижало комбинированный первичный исход времени до смерти от ССЗ, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта (6,6% против 8,9%; ОР 0,74; 95% ДИ 0,58–0,95). Не выявлено различий в смертности от ССЗ (2,7% против 2,8%; ОР 0,98; 95% ДИ 0,65–1,48), а снижение первичной конечной точки обусловлено различиями в частоте инфаркта миокарда (2,9% против 3,9%; ОР 0,74; 95% ДИ 0,51–1,08) и инсульта (1,6% против 2,7%; ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,99). Статистически значимых различий в частоте госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при лечении семаглутидом не наблюдалось (3,6% против 3,3%; частота сердечных сокращений 1,11; 95% ДИ 0,77–1,61) [5].

В долгосрочном исследовании REWIND проводилось изучение влияния дулаглутид на сердечно-сосудистые исходы, результатом которого стало значительное снижение риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений на терапии дулаглутидом по сравнению с плацебо. В группах пациентов, получавших дулаглутид, как имеющих ССЗ, так и с наличием факторов риска, но без диагностированного ССЗ, частота развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода) не различалась и оказалась значимо ниже, чем у пациентов в группе плацебо (ОР 0,88, 95% ДИ 0,79–0,99; $p=0,026$) [7].

Возможно, разные результаты исследований сердечно-сосудистой безопасности связаны с различием в фармакологии соответствующих препаратов. Так, ликсисенатид и эксенатид имеют более короткую продолжительность действия, чем лираглутид и семаглутид [25]. С другой стороны, различия в дизайне и продолжительности исследования, профиле риска для пациентов и размере исследования также могут влиять на результаты. Исследование REWIND имело ряд отличий от таковых в классе арГПП-1, а именно: соотношение мужчин и женщин являлось практически равным (46,3% составили женщины), 69% пациентов, включенных в исследование REWIND, имели множественные факторы риска ССЗ, и лишь у 31% пациентов диагностированы ССЗ, среднее исходное значение HbA_{1c} соответствовало 7,3%, а также это – самое длительное исследование, медиана продолжительности которого составила 5,4 года. Данные характеристики пациентов наиболее близко отражают популяцию пациентов с СД 2 в реальной клинической практике и позволяют оценивать эффективность препарата дулаглутид в первичной и вторичной профилактике макрососудистых осложнений при СД 2. С другой стороны, значительное снижение частоты сердечно-сосудистых событий происходило при тех видах лечения, которые индуцировали наибольшее снижение уровня HbA_{1c} , массы тела и САД. Возможно, более низкий риск гипогликемических эпизодов, в том числе тяжелых, также мог влиять на исходы, например, при применении лираглутида наблюдалось снижение риска гипогликемии и положительное влияние на MACE [4].

По данным крупного метаанализа исследований арГПП-1 у пациентов с СД 2, арГПП-1 снижают МАСЕ на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80–0,93; $p < 0,0001$) и каждый из его отдельных компонентов – риск сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,87; 95% ДИ 0,80–0,94; $p = 0,0010$), фатального или нефатального инфаркта миокарда (ОР 0,90; 95% ДИ 0,83–0,98; $p = 0,020$), инсульта (ОР 0,83; 0,76–0,92; $p = 0,0002$) по сравнению с плацебо [26]. В данном метаанализе убедительно демонстрируется, что преимущества МАСЕ не зависят от структурной основы арГПП-1 [26]. Также применение арГПП-1 снижает риск смерти от любой причины на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,94; $p = 0,0001$), риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности – на 11% (ОР 0,89; 0,82–0,98; $p = 0,013$) по сравнению с плацебо [27]. В зависимости от наличия ССЗ на исходном уровне лечение арГПП-1 ассоциировалось со снижением риска МАСЕ на 16 и 6% у пациентов с предшествующим ССЗ или без него соответственно, но без статистически значимого различия между подгруппами [28].

Кардиопротективные преимущества арГПП-1 могут быть частично опосредованы их влиянием на уровень HbA_{1c} , артериальное давление и другие общепринятые факторы сердечно-сосудистого риска [3, 29]; метарегрессионный анализ показал линейную зависимость между степенью снижения уровня HbA_{1c} и риском МАСЕ или инсульта при лечении арГПП-1 [30]. Другие возможные механизмы включают противовоспалительные, антифибротические, антиатеросклеротические, сосудорасширяющие и иные гемодинамические эффекты [31, 32].

Влияние арГПП-1 на почечные исходы

В исследовании AWARD-7 эффективность дулаглутида протестирована на 577 пациентах с СД 2 и хроническим заболеванием почек средней и тяжелой степени (средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ – 38 мл/мин/1,73 м²); 29% пациентов имели микроальбуминурию (≥ 30 мг/г и < 300 мг/г) и 46% – макроальбуминурию (≥ 300 мг/г) [33]. Исследование показало, что дулаглутид более эффективен, чем инсулин гларгин, в замедлении снижения функции почек ($-0,7$ мл/мин/1,73 м² против $-3,3$ мл/мин/1,73 м²), особенно у пациентов с макроальбуминурией ($-5,5$ мл/мин/1,73 м² в группе, получавшей инсулин гларгин, по сравнению с $-0,7$ мл/мин/1,73 и $-0,5$ мл/мин/1,73 м² в группах дулаглутида 0,75 и 1,5 мг). Обнаружено, что высокие дозы дулаглутида имеют меньший риск достижения комбинированной конечной точки почечной недостаточности или снижения рСКФ $> 40\%$ по сравнению с инсулином гларгином (5,2% против 10,8%; $p = 0,038$), особенно у участников с макроальбуминурией (ОР 0,25; 95% ДИ 0,10–0,68; $p = 0,006$). Исследование REWIND показало, что дулаглутид оказывает защитное действие на почки у пациентов без диабетического заболевания почек или с ранней стадией диабетической болезни почек (17% против 20%; $p = 0,0004$) [34]. ОР для снижения рСКФ на 40 или 50% составили 0,70 (95% ДИ 0,57–0,85; $p = 0,0004$) и 0,56 (95% ДИ 0,41–0,76; $p = 0,0002$) в группе дулаглутида по сравнению с плацебо соответственно.

Исследование LEADER показало, что лечение лираглутидом связано с уменьшением частоты исходов заболевания почек у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском [4], в то время как небольшое исследование показало, что лираглутид сохраняет функцию почек и снижает альбуминурию [35], но исследование LIRA-RENAL не подтвердило положительного эффекта в замедлении снижения функции почек [36].

Исследование ELIXA показало, что применение ликсисенатида связано со снижением риска макроальбуминурии и прогрессирования альбуминурии у пациентов с макроальбуминурией [21].

Частота возникновения или прогрессирования нефропатии при терапии семаглутидом, по данным исследования SUSTAIN, оказалась ниже, чем в группе, получавшей плацебо (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,88; $p = 0,005$). Это открытие в значительной степени обусловлено снижением частоты впервые выявленной макроальбуминурии в группе семаглутида. Ретроспективный анализ клинических испытаний показал, что семаглутид последовательно снижает уровень альбуминурии по сравнению с плацебо, причем наибольшее снижение наблюдалось в подгруппах с микроальбуминурией и макроальбуминурией [37].

В скорректированном анализе применение эксенатида длительного действия приводило к значительному снижению почечных осложнений, таких как снижение рСКФ на 40%, почечная смерть, терминальная почечная недостаточность и риск развития новых случаев макроальбуминурии (ОР 0,85, 95% ДИ 0,73–0,98; $p = 0,027$) [38]. В posthoc-анализе исследования EXSCEL лечение эксенатидом пролонгированного действия снижало экскрецию альбумина с мочой, приводило к замедлению темпа снижения рСКФ у пациентов с повышенным исходно уровнем альбумина в моче по сравнению с плацебо, что свидетельствует о том, что эксенатид снижает уровень альбумина в моче и стабилизирует темп снижения рСКФ, особенно у пациентов с повышенным исходно соотношением альбумин/креатинин в моче [39].

Защитное действие инкретиновой терапии на почки может включать несколько основных путей – преимущественно улучшение гликемического контроля и ингибирование иммунных и воспалительных реакций. Кроме того, арГПП-1 модулируют натрийурез и диурез, тем самым влияя на гомеостаз натрия в почках.

АрГПП-1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Сахароснижающие препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) наряду с арГПП-1 демонстрируют снижение массы тела, улучшение уровня липидов в крови, нефропротекцию и снижение риска ССЗ [40, 41]. В метаанализе, сравнивавшем терапию иНГЛТ-2 и арГПП-1, риск МАСЕ на фоне приема иНГЛТ-2 составил 0,82 (0,73; 0,92), арГПП-1 – 0,93 (0,81; 1,06), а при комбинации иНГЛТ-2 с арГПП-1 – 0,70 (0,50; 0,98). Соответствующие данные для сердечной недостаточности: иНГЛТ-2 – 0,49 (0,42; 0,58), арГПП-1 – 0,82 (0,71; 0,95) и комбинация иНГЛТ-2 и арГПП-1 – 0,43 (0,28; 0,64) [42].

По сравнению с монотерапией комбинированная терапия арГПП-1 и иНГЛТ-2 приводила к большему снижению HbA_{1c} , массы тела, уровня глюкозы плазмы натощак, уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи, САД, индекса массы тела и холестерина липопротеинов низкой плотности. Снижение HbA_{1c} , массы тела и глюкозы плазмы натощак сохранялось более 1 года, но со временем постепенно регрессировало [43].

АрГПП-1 и инсулин

Метаанализ исследований по сравнению эффективности и безопасности арГПП-1 с терапией базальным или двухфазным инсулином у 2782 пациентов с СД 2, недостаточно контролируемым метформином и/или препаратами

сульфонилмочевины, показал снижение HbA_{1c} на $-0,14\%$ (-2 ммоль/моль) (95% ДИ $-0,27--0,02$; $p=0,03$), потерю массы тела на $4,40$ кг (95% ДИ $-5,23--3,56$; $p<0,01$) и более высокую глюкозу плазмы натощак – $1,18$ ммоль/л (95% ДИ $0,43--1,93$; $p<0,01$) у пациентов, получавших арГПП-1, по сравнению с инсулином. Группа арГПП-1 связана с большим снижением постпрандиальной глюкозы, чем группа инсулина. О гипогликемии сообщалось меньше в группе, получавшей арГПП-1 [ОР $0,45$ ($0,27; 0,76$); $p<0,01$], значимой разницы в частоте возникновения тяжелой гипогликемии не отмечено [ОР $0,65$ ($0,29; 1,45$); $p=0,29$] [44].

При интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов, получающих базальный инсулин, арГПП-1 могут представлять собой более предпочтительный вариант в сравнении с прандиальным инсулином с более выраженным снижением HbA_{1c} , потерей массы тела и меньшим риском гипогликемии, что позволяет достичь большего соблюдения пациентом режима лечения с меньшим количеством ежедневных инъекций [45].

Заключение

В клинических исследованиях применение арГПП-1 ассоциировалось с хорошим гликемическим контролем и потерей массы тела у пациентов с СД 2. Препараты этой группы эффективны в качестве монотерапии или в сочетании с различными сахароснижающими средствами. Применение арГПП-1 в сравнении с базальным инсулином имело такие преимущества, как снижение массы тела и меньший риск гипогликемии.

Лечение арГПП-1 показало клиническую эффективность и безопасность, демонстрирует снижение риска

развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2. Кроме того, арГПП-1, применяемые 1 раз в неделю, более удобны в использовании, и поэтому они могут являться предпочтительными для пациентов, так как с большей вероятностью будут стимулировать приверженность лечению.

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

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ДИ – доверительный интервал
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ОР – относительный риск

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД – систолическое артериальное давление
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moberly SP, Mather KJ, Berwick ZC, et al. Impaired cardiometabolic responses to glucagon-like peptide 1 in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Basic Res Cardiol*. 2013;108(4):365. DOI:10.1007/s00395-013-0365-x
2. Panjwani N, Mulvihill EE, Longuet C, et al. GLP-1 receptor activation indirectly reduces hepatic lipid accumulation but does not attenuate development of atherosclerosis in diabetic male ApoE(-/-) mice. *Endocrinology*. 2013;154(1):127-39. DOI:10.1210/en.2012-1937
3. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017;136:849-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44. DOI:10.1056/NEJMoa1607141
6. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-29. DOI:10.1016/S0140-6736(18) 32261-X
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
8. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(10):896-907. DOI:10.1056/NEJMoa2108269
9. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):105-13. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30412-6
10. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-62. DOI:10.1016/S2213- 8587(21)00203-5
11. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2023;46(suppl. 1):S1-298.
12. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):524-36. DOI:10.1111/dom.12849
13. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4382-9. DOI:10.1210/jcem.86.9.7877

14. Raun K, von Voss P, Knudsen LB. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analog, minimizes food intake in severely obese minipigs. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(7):1710-6. DOI:10.1038/oby.2007.204
15. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, Carlessi R. Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:672. DOI:10.3389/fendo.2018.00672
16. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771. DOI:10.1136/bmj.d7771
17. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(9):2116-24. DOI:10.1111/dom.14451
18. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, et al. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. *Am J Med*. 2010;123(5):468.e9-e4.68E17. DOI:10.1016/j.amjmed.2009.11.019
19. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1092-100. DOI:10.2337/diacare.28.5.1092
20. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2628-35. DOI:10.2337/diacare.27.11.2628
21. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57. DOI:10.1056/NEJMoa1509225
22. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-39. DOI:10.1056/NEJMoa1612917
23. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-8. DOI:10.1001/jama.2016.10260
24. Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, et al. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the functional impact of GLP-1 for heart failure treatment study. *Circ Heart Fail*. 2014;7(4):673-9. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.000346
25. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, et al. Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1263-73. DOI:10.2337/dc14-1984
26. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-62. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00203-5
27. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(11):2576-80. DOI:10.1111/dom.13847
28. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):189. DOI:10.1186/s12933-021-01366-8
29. Giugliano D, Ceriello A, De Nicola L, et al. Primary versus secondary cardiorenal prevention in type 2 diabetes: which newer antihyperglycaemic drug matters? *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:149-57. DOI:10.1111/dom.13881
30. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Cardiovascular outcome trials and major cardiovascular events: does glucose matter? A systematic review with meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:1165-9. DOI:10.1007/s40618-019-01047-0
31. Almutairi M, Al Batran R, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature. *Peptides*. 2019;111:26-32. DOI:10.1016/j.peptides.2018.09.002
32. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17:227-44. DOI:10.1038/s41581-020-00367-2
33. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):605-17. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30104-9
34. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):131-8. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31150-X
35. Zavattaro M, Caputo M, Samà MT, et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. *Endocrine*. 2015;50(3):620-6. DOI:10.1007/s12020-014-0519-0
36. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(2):222-30. DOI:10.2337/dc14-2883
37. Mann JFE, Hansen T, Idorn T, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(11):880-93. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30313-2
38. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal outcomes in the EXenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCSEL). *Diabetes*. 2018;6(Suppl. 1):522. DOI:10.2337/db18-522-P
39. van der Aart-van der Beek AB, Clegg LE, Penland RC, et al. Effect of once-weekly exenatide on estimated glomerular filtration rate slope depends on baseline renal risk: a post hoc analysis of the EXSCSEL trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2493-8. DOI:10.1111/dom.14175
40. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and Safety of Sodium Glucose Co-Transport-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):457-66. DOI:10.1111/dom.12244
41. 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
42. Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E, et al. Primary Prevention of Cardiovascular and Heart Failure Events With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Their Combination in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(4):909-18. DOI:10.2337/dc21-1113
43. Gourdy P, Darmon P, Dievart F, et al. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):79. DOI:10.1186/s12933-023-01798-4
44. Wang Y, Li L, Yang M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin in inadequately controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13(11):972-81. DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01436.x
45. Cimmaruta D, Maiorino M, Scavone C, et al. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Exp Opin Drug Saf*. 2016;15(Suppl. 2):77-83. DOI:10.1080/14740338.2016.1221402



Аутоиммунный полиэндокринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы

Т.С. Паневин^{✉1,2}, Е.Г. Зоткин¹, Е.А. Трошина³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Аутоиммунные полигланулярные синдромы (АПС) представляют собой гетерогенную группу клинических состояний, характеризующихся функциональным нарушением множественных эндокринных желез вследствие потери центральной или периферической иммунной толерантности. Эти синдромы также часто сопровождаются аутоиммунным поражением неэндокринных органов. Принимая во внимание широкий спектр компонентов и вариантов течения, АПС обычно подразделяются на редкий ювенильный тип (АПС 1-го типа) и более распространенный взрослый тип (АПС 2–4-го типа). АПС 1-го типа вызывается моногенной мутацией, тогда как АПС 2–4-го типа имеет полигенный тип наследования. Один из подтипов АПС взрослых (АПС 3D) характеризуется сочетанием аутоиммунного заболевания щитовидной железы и аутоиммунного ревматического заболевания. В обзоре рассмотрены имеющиеся литературные данные о сочетаниях, подходящих под указанный критерий. Во многих исследованиях отмечена значимо более высокая распространенность ревматических заболеваний при аутоиммунной патологии щитовидной железы в сравнении с группой контроля. Так же, как и при ряде ревматических заболеваний, отмечена более частая встречаемость аутоиммунного тиреоидита, первичного гипотиреоза и болезни Грейвса.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, болезнь Грейвса, ревматические заболевания

Для цитирования: Паневин Т.С., Зоткин Е.Г., Трошина Е.А. Аутоиммунный полиэндокринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2023;95(10):881–887. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202484

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Autoimmune polyendocrine syndrome in adults. Focus on rheumatological aspects of the problem: A review

Taras S. Panevin^{✉1,2}, Evgeniy G. Zotkin¹, Ekaterina A. Troshina³

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

³National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are a heterogeneous group of clinical conditions characterized by functional impairment of multiple endocrine glands due to loss of central or peripheral immune tolerance. These syndromes are also often accompanied by autoimmune damage to non-endocrine organs. Taking into account the wide range of components and variants of the disease, APS is usually divided into a rare juvenile type (APS 1) and a more common adult type (APS 2–4). APS type 1 is caused by a monogenic mutation, while APS types 2–4 have a polygenic mode of inheritance. One subtype of adult APS (APS 3D) is characterized by a combination of autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disease. This review considers the available literature data on combinations that meet the above criteria. Many studies have noted a significantly higher prevalence of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease compared with the control group. Also, as in a number of rheumatic diseases, a more frequent occurrence of autoimmune thyroiditis, primary hypothyroidism and Graves' disease was noted.

Keywords: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, Graves' disease, rheumatic diseases

For citation: Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA. Autoimmune polyendocrine syndrome in adults. Focus on rheumatological aspects of the problem: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(10):881–887. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202484

Информация об авторах / Information about the authors

✉Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. воспалительных заболеваний суставов, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Зоткин Евгений Германович – д-р мед. наук, первый зам. дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4579-2836

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

✉Taras S. Panevin. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Evgeniy G. Zotkin. ORCID: 0000-0002-4579-2836

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

Введение

Аутоиммунный полигандулярный синдром (АПС) характеризуется поражением двух и более эндокринных желез, приводящим чаще всего к развитию их гормональной недостаточности. Помимо поражения органов эндокринной системы в состав АПС может входить аутоиммунное поражение неэндокринных органов. По механизму развития и клиническим проявлениям выделяют два типа данного синдрома. АПС 1-го типа (АПС 1) является орфанным моногенным заболеванием, развивающимся в результате дефекта аутоиммунного гена-регулятора (AIRE), который расположен в длинном плече хромосомы 21. В подавляющем большинстве случаев данное заболевание развивается в детском возрасте, характеризуется первичной хронической надпочечниковой недостаточностью (1-ХНН), гипопаратиреозом, кандидозом кожи и слизистых оболочек [1, 2].

АПС 2-го типа – АПС 2 (АПС взрослых) является полигенным заболеванием, в основе которого лежит генетическая предрасположенность к аутоиммунному поражению ткани в результате наличия специфических генов системы HLA (DR3, DR4, B8, DQA1 и др.). Классический АПС 2 характеризуется наличием 1-ХНН и аутоиммунного поражения щитовидной железы (ЩЖ) – болезни Грейвса (БГ) или гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ), а также сахарным диабетом 1-го типа [3].

Зарубежные исследователи (С. Betterle и соавт.) [4] модифицировали данную классификацию, добавив АПС 3-го типа (АПС 3) и 4-го типа (АПС 4), которые по своему патогенезу идентичны АПС 2, однако характеризуются сочетаниями аутоиммунных поражений, отличных от «классического» АПС взрослых.

Распространенность АПС 2 в популяции составляет около 1,4–4,5 на 100 тыс. населения. При этом статистические данные о распространенности АПС 3 и АПС 4 отсутствуют. Манифестация заболевания происходит в возрасте 20–60 лет и наиболее часто приходится на 3–4-ю декаду жизни, преобладает главным образом среди женского пола в соотношении 3–4:1, крайне редко встречается у детей.

Дополнительно выделяются неполные (латентные) формы АПС. Пациенты с сахарным диабетом 1-го типа и/или аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (АЗЩЖ) с положительными антителами к коре надпочечников в сыворотке крови или пациенты с болезнью Аддисона и аутоантителами к ткани ЩЖ и/или островковым клеткам поджелудочной железы должны классифицироваться как неполные АПС 2 независимо от истории заболеваемости их семьи. Хотя эти пациенты не могут классифицироваться в полной мере как АПС 2, они являются «пограничными» и могут манифестировать в АПС 2 в будущем. Неполная (латентная) форма АПС подразделяется на субклиническую и потенциальную. Субклиническая форма представляет собой наличие одного аутоиммунного заболевания в сочетании с одним и более серологическими маркерами других основных составляющих АПС, а также субклиническое нарушение функции второго органа-мишени. Потенциальная форма АПС характеризуется наличием одного эндокринного аутоиммунного заболевания в сочетании с антителами к другим органам, но без нарушения их функции.

В клинической практике у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием манифестация других компонентов АПС чаще диагностируется лишь после различного по продолжительности латентного периода. Развитию клинической картины заболевания обычно предшествует длительная фаза скрытых аутоиммунных изменений на клеточном уровне, что требует проведения скрининга на

предмет наличия циркулирующих антител, релевантных для других компонентов АПС.

АПС 3 характеризуется аутоиммунным поражением ЩЖ в сочетании с другими эндокринными/неэндокринными аутоиммунными заболеваниями. Выделяют 4 подтипа АПС 3: подтип А характеризуется АЗЩЖ в сочетании с другой аутоиммунной эндокринопатией за исключением 1-ХНН и гипопаратиреоза; подтип В включает АЗЩЖ и аутоиммунные заболевания пищеварительной системы; подтип С – аутоиммунное поражение кожи, нервной системы или крови с АЗЩЖ. Подтип АПС 3D должен включать 1 АЗЩЖ и 1 иммуновоспалительное ревматическое заболевание: системную или дискоидную красную волчанку, ревматоидный артрит (РА), смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Шегрена (СШ), идиопатическую воспалительную миопатию, системную склеродермию (ССД), болезнь Стилла взрослых, спондилоартриты, рецидивирующий полихондрит, болезнь Бехчета, антифосфолипидный синдром, системный васкулит, а также воспалительные заболевания миокарда аутоиммунного генеза (идиопатический миокардит, кардиомиопатию, нарушение проводимости).

Также в рамках классификации предлагается выделять неполную форму АПС 3D при наличии АЗЩЖ и антител, ассоциированных с ревматическими заболеваниями (антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду и т.д.). Эта форма также выделяется у пациентов с ревматическими заболеваниями, имеющими антитела к ЩЖ, в отсутствие изменений гормонов «тиреоидного профиля».

Учитывая нередкое клиническое сочетание аутоиммунных эндокринопатий и ревматических заболеваний, актуальным является вопрос о более подробном рассмотрении распространенности и клинических особенностей пациентов с АПС 3D. В обзоре рассмотрены результаты исследований по сочетанию АЗЩЖ и наиболее распространенных и значимых ревматических заболеваний.

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) является хроническим иммуновоспалительным заболеванием соединительной ткани, которая характеризуется выработкой антинуклеарных антител, полиорганным поражением и выраженным многообразием клинической картины. Отмечено, что наиболее часто СКВ страдают молодые женщины, что схоже с эпидемиологической характеристикой АЗЩЖ.

Взаимосвязь АЗЩЖ и СКВ изучалась со стороны обеих нозологий. Так, в нескольких исследованиях, изучавших суммарно 798 пациентов с тиреоидитом Хашимото, наличие СКВ зафиксировано в 0,2–3,2% случаев [5–7]. В более обширных исследованиях среди 3069 пациентов с АИТ распространенность СКВ оказалась значимо выше (0,81%) в сравнении с группой контроля и при многоузловом нетоксическом зобе ($p=0,0008$) [8]. Среди 3209 пациентов с БГ также отмечена более частая встречаемость СКВ (0,65%) по сравнению с контрольной группой и при многоузловом нетоксическом зобе ($p=0,0021$) вне зависимости от наличия орбитопатии Грейвса [9]. В то же время в других исследованиях, включавших суммарно 164 пациентки с АЗЩЖ, выявлено от 7 до 36% носителей тех или иных антинуклеарных антител в отсутствие клинических признаков какого-либо ревматического заболевания [10–12].

Следует отметить, что выявление антинуклеарных антител и антинуклеарного фактора при АИТ в отсутствие клинических признаков ревматического заболевания

встречается нередко, что, вероятно, и обуславливает такую значимую разницу результатов 1 и 2-й групп исследований [13].

Отмечена частая встречаемость АЗЩЖ и нарушений функции ЩЖ при СКВ. Так, в метаанализе 10 исследований, оценивающим распространенность АЗЩЖ среди 10 500 пациентов с СКВ и 44 170 человек контрольной группы, отмечено, что при СКВ значимо выше риск манифестного (отношение шансов – ОШ 2,93, 95% доверительный интервал – ДИ 1,81–4,75) и субклинического (ОШ 5,67, 95% ДИ 3,50–9,18) гипотиреоза, а также манифестного тиреотоксикоза (ОШ 3,03, 95% ДИ 2,62–3,50), в то время как для субклинического тиреотоксикоза повышение риска оказалось незначимым (ОШ 1,92, 95% ДИ 0,91–4,06) [14]. К ограничению интерпретации результатов данного метаанализа следует отнести оценку только лишь функционального статуса ЩЖ без учета генеза тиреотоксикоза/гипотиреоза, а также небольшое число исследований по распространенности тиреотоксикоза при СКВ и относительно небольшой размер выборок в них.

В исследовании среди 100 пациентов с СКВ 36% имели нарушения функции ЩЖ по сравнению с 8% в контрольной группе. Все пациенты с нарушением функции ЩЖ в основной группе – женщины, среди них 14 имели манифестный гипотиреоз, 12 – субклинический гипотиреоз и 2 – субклинический тиреотоксикоз, в то время как у 8 отмечено лишь изолированное снижение уровня T_3 . Однако лишь 18 из 36 пациентов имели антитиреоидные антитела, кроме того, 12 пациентов с СКВ и антитиреоидными антителами находились в эутиреозе [15].

В исследовании среди 301 пациента с СКВ хотя бы одно антитело к ЩЖ выявлялось в 32,8% случаев в сравнении с 16,3% группы контроля, в то время как гипотиреоз при СКВ отмечался в 16,2% случаев в сравнении с 11,3% группы контроля [16]. Вероятность гипотиреоза и антител к ЩЖ при СКВ (ОШ 2,7, 95% ДИ 1,20–6,26; $p=0,01$) а также наличия антител к ЩЖ в отсутствие гипотиреоза при СКВ (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,28–4,55; $p=0,06$) оказалась выше в сравнении с группой контроля.

Проведенный метаанализ 15 исследований подтверждает, что у больных СКВ антитиреоидные антитела выявляются в 2–3 раза чаще по сравнению с контрольной группой: ОШ для антител к тиреоглобулину – АТ-ТГ 2,99, 95% ДИ 1,83–4,89; для антител к тиреоидной пероксидазе – АТ-ТПО 2,20, 95% ДИ 1,27–3,82 [17].

Таким образом, результаты приведенных исследований показывают очевидную ассоциацию СКВ с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ.

Ревматоидный артрит

РА является хроническим воспалительным заболеванием суставов аутоиммунного генеза, в отсутствие адекватного лечения приводящим к их деструктивному поражению и развитию функциональной недостаточности. Данное заболевание поражает 0,5–2% взрослого населения и примерно в 2–4 раза чаще встречается у женщин [18].

В двух ранних исследований отмечена связь РА и АЗЩЖ. Так, в одном из исследований у 4% из 506 пациентов с тиреоидитом Хашимото выявлен РА [7] и в 2,9% случаев среди 170 пациентов с гипотиреозом – в другом [19].

В проспективном исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность РА оказалась значимо выше (2,4%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ($p<0,0001$) [8]. Среди 3209 пациентов с БГ, 984 из которых

имели эндокринную орбитопатию, также отмечена более частая встречаемость РА (2,0%) по сравнению с контрольной группой и при многоузловом нетоксическом зобе ($p<0,0001$) вне зависимости от наличия орбитопатии Грейвса [9].

В 8 исследованиях, большинство из которых проведено в конце XX в., включавших суммарно 878 пациентов с РА, наличие АЗЩЖ варьировалось от 10,2 до 44,4%. Гипотиреоз отмечался в 2,7–20,2% случаев, в то время как БГ – в 0,8–5,9%, а наличие антитиреоидных антител выявлено в 2,7–37% [4].

В бразильском исследовании среди 210 пациентов с РА 19,5% имели хотя бы одну разновидность антитиреоидных антител, однако не отмечено значимых различий с группой контроля (16,3%), а вероятность гипотиреоза также оказалась не значима по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,7, 95% ДИ 0,62–4,66; $p=0,29$) [16].

Болезнь Стилла взрослых представляет собой редкое мультисистемное аутовоспалительное заболевание неизвестной природы (особую форму серонегативного РА) и характеризуется выраженным системным воспалением, повышением островоспалительных показателей, лихорадкой, наличием сыпи и болей в горле, а также в ряде случаев суставным синдромом. Взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и болезнью Стилла взрослых представлена лишь описанием клинических случаев у 6 пациентов, 5 из которых страдали БГ, а 1 – гипотиреозом [20]. В другой работе отмечено наличие аутоиммунного поражения ЩЖ у 5 из 13 пациентов с дебютом болезни Стилла в детстве [21].

Синдром Шегрена

СШ – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением экзокринных желез, в ряде случаев с вовлечением внутренних органов. Отмечена частая ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями, например с СКВ, РА (так называемый overlap-синдром). Частота сочетания СШ с другими аутоиммунными заболеваниями варьирует от 13 до 41% [22].

Среди 176 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (88 – с БГ, 40 – с тиреоидитом Хашимото и 48 – с первичным гипотиреозом), которым проведено инструментальное обследование (пробы Ширмера и Норна, сialogрафия, биопсия слюнных желез), 24% соответствовали диагностическим критериям СШ [22]. В другом ретроспективном исследовании среди 218 пациентов с АЗЩЖ только 6 (2,7%) страдали СШ [5].

Однако результаты более крупных исследований показали значительно меньшую распространенность СШ [23]. В ранее упомянутом исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность СШ оказалась значимо выше (0,88%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ($p=0,0001$) [8]. Среди 3209 пациентов с БГ, 984 из которых имели эндокринную орбитопатию, также отмечена более частая встречаемость СШ (0,84%) по сравнению с контрольной группой и при многоузловом нетоксическом зобе ($p=0,0009$) вне зависимости от наличия орбитопатии Грейвса [9].

В первой опубликованной в 1865 г. работе о распространенности АЗЩЖ при СШ она достигала 34% среди 62 больных с СШ [24].

В последующих исследованиях, результаты которых опубликованы в период с 1972 по 1987 г., распространенность гипотиреоза достигала 20%, а носительство антитиреоидных антител наблюдалось в 25–33% случаев [25–28].

В еще одном исследовании (1995 г.) среди 33 больных с СШ распространенность АЗЩЖ составляла 42%, при этом гипотиреоз выявлен у 6 пациентов, а БГ – у 3 [29]. В исследовании, в которое включен 121 пациент с СШ, БГ выявлена у 10%, а гипотиреоз – у 13,4% [30]. Интересно отметить, что встречаемость гипотиреоза оказалась значимо выше, чем в группе сравнения у пациентов с РА (3,1%; $p < 0,05$).

Вместе с тем в исследовании среди 149 больных с СШ 24 (16,8%) имели АЗЩЖ [22]. Данная подгруппа характеризовалась меньшей встречаемостью специфических антител (анти-Ro, анти-La) при схожей активности и течении заболевания. В проспективном исследовании 63 пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ у 17 (23%) выявлены специфические для СШ антитела – антиSS-B/La (методом иммуноферментного анализа) [31].

Наконец, метаанализ 8 исследований (случай-контроль и ретроспективных), включавших суммарно 988 пациентов с СШ и 2884 человека группы контроля, показал значимо более высокий риск АЗЩЖ (ОШ 3,48, 95% ДИ 1,59–7,63) в сравнении с группой контроля [32].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о достаточно высокой встречаемости АЗЩЖ при СШ.

Системная склеродермия

ССД – редкое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся дисрегуляцией врожденной и адаптивной иммунной системы, васкулопатией и генерализованным фиброзом. В основе патогенеза ССД лежат иммунные нарушения, инициирующие воспаление, а также облитерирующая васкулопатия с нарушениями микроциркуляции, которые приводят к усиленному фиброзообразованию в коже и внутренних органах. Как и при большинстве аутоиммунных заболеваний, среди пациентов преобладают женщины, которые заболевают в 3–14 раз чаще, чем мужчины [33].

В уже ранее упомянутом исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность ССД оказалась значимо выше (0,52%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ($p = 0,0047$) [8]. А среди 3209 пациентов с БГ, 984 из которых имели эндокринную орбитопатию, также отмечена более частая встречаемость ССД (0,47%) по сравнению с контрольной группой и при многоузловом нетоксическом зобе ($p = 0,0132$) вне зависимости от наличия орбитопатии Грейвса [9].

В исследовании 58 пациентов с ССД у 36,2% обнаружено хотя бы одно антитело к ЩЖ по сравнению с 16,3% контрольной группы ($n = 141$), гипотиреоз в целом встречался в 27,5% случаев (против 11,3% в группе контроля), а гипотиреоз с наличием АТ-ТПО – в 20,6% случаев (5,6% в контрольной группе). Вероятность наличия гипотиреоза при ССД оказалась значимо выше, чем в контрольной группе (ОШ 3,4, 95% ДИ 1,06–10,8; $p = 0,03$) [16].

В обзоре 7 исследований, включавших суммарно 703 пациентов с ССД, отмечена более высокая встречаемость манифестного или субклинического гипотиреоза, а также хронического АИТ, которая составила от 14 до 52% [34].

Метаанализ 46 исследований, изучавших распространенность аутоиммунных заболеваний ЩЖ при ССД, показал более высокую частоту аутоиммунного заболевания ЩЖ (ОШ 3,42, 95% ДИ 2,56–4,56; $p < 0,001$) и гипотиреоза (ОШ 3,4, 95% ДИ 1,67–6,91; $p = 0,001$), позитивности по АТ-ТПО (ОШ 3,01, 95% ДИ 2,04–4,45; $p < 0,001$) и АТ-ТГ (ОШ 1,82, 95% ДИ 1,07–3,12; $p = 0,029$) при данном ревматическом заболевании, однако для тиреотоксикоза такой ассоциации не выявлено [35].

Дерматомиозит/полимиозит

Дерматомиозит и полимиозит входят в группу идиопатических воспалительных миопатий и характеризуются развитием прогрессирующей мышечной слабости поперечно-полосатой мускулатуры под действием специфических аутоантител, что сопровождается повышением «мышечных» ферментов и в ряде случаев – поражением кожных покровов и внутренних органов.

В представленной работе от 1987 г. среди 7 пациентов с полимиозитом гипотиреоз выявлен только у одного [25, 26]. В другом исследовании, включавшем более обширную выборку пациентов с дерматомиозитом и полимиозитом, 7 (25%) из 28 имели сопутствующий гипотиреоз [36]. Также китайскими исследователями проведено 2 работы. В первой, включавшей 70 больных дерматомиозитом, распространенность аутоиммунных заболеваний ЩЖ достигала 48%, в основном встречался гипотиреоз [37]. Во втором исследовании среди 108 пациентов с дерматомиозитом нарушение функции ЩЖ выявлено в 12,9% случаев [38].

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета – это хроническое мультисистемное заболевание, в основе которого лежит васкулит, характеризующийся рецидивирующими орогенитальными изъязвлениями, увеитом, поражением кожи, а также внутренних органов. Для данного заболевания характерен положительный тест патергии, а также ассоциация с HLA-B51 [39].

В исследовании 124 пациентов с болезнью Бехчета у 21 (16,9%) выявлено аутоиммунное заболевание ЩЖ, что, однако, оказалось сопоставимо с группой контроля (22,2%, $n = 99$) [40]. Однако в еще одном исследовании 16 (25%) из 63 пациентов с болезнью Бехчета имели антитиреоидные антитела, что значимо отличалось от группы контроля (2,4%; $p < 0,05$) [41].

Спондилоартриты

Спондилоартриты – это группа воспалительных заболеваний, схожих по механизмам развития и клиническим проявлениям, характеризующихся воспалительным поражением осевого скелета и/или суставов. К группе спондилоартритов относится анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реактивные артриты, а также спондилоартриты, развивающиеся при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.

В уже ранее упомянутом исследовании частота АЗЩЖ при спондилоартритах ($n = 80$) оказалась сопоставима с группой контроля и составила 15% [16]. В другом исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность псориатического артрита оказалась значимо выше (0,58%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ($p = 0,0180$) [8]. Однако в исследовании S. Ferrari и соавт. (2019 г.) распространенность псориатического артрита при БГ не отличалась от контрольной группы и групп сравнения [9].

В исследовании среди 97 пациентов с псориатическим артритом и 97 человек группы контроля с медианой наблюдения 74 мес при псориатическом артрите и 92 мес – в группе контроля в группе с псориатическим артритом отмечалось большее число новых случаев гипотиреоза, нарушения функции ЩЖ, позитивности по АТ-ТПО [42].

Системные васкулиты

Системные васкулиты – это группа заболеваний, характеризующаяся полиорганным поражением вследствие

воспалительного повреждения сосудистой стенки, опосредованного иммунологическими механизмами, классифицируемая в зависимости от калибра и типа поражаемых сосудов [43].

Наличие АЗЩЖ, в основном гипотиреоза, выявлено у 31 из 129 пациентов с васкулитом, ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), в сравнении с 7% в группе контроля [44]. Важно отметить, что само по себе лечение БГ с применением тиреостатиков может быть индуктором развития АНЦА-ассоциированного васкулита. В обзоре 260 пациентов с БГ позитивность по АНЦА до начала терапии тиреостатиками достигала 13% и увеличивалась на фоне лечения до 20% (75% случаев АНЦА-ассоциированного васкулита вызвано приемом пропилтиоурацила, а остальные 25% – тиамазола), а отмена тиреостатиков приводила к быстрому клиническому улучшению васкулита [45].

Среди 59 пациентов с гигантоклеточным артериитом распространенность АЗЩЖ составила 6,4% (4,6% – с БГ и 1,8% – с гипотиреозом) [46]. В исследовании среди 367 пациентов с ревматической полимиалгией и гигантоклеточным артериитом 4,9% имели сопутствующий гипотиреоз [47], однако в ряде других исследований распространенность АЗЩЖ при данных заболеваниях не отличалась от групп контроля [48–52]. В исследовании среди 250 пациентов с ревматической полимиалгией или гигантоклеточным артериитом АЗЩЖ выявлялось в 9,3% случаев (все – у женщин), что по сравнению с группой контроля оказалось значимо чаще [53]. В исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность ревматической полимиалгии оказалась значимо выше (1,4%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ($p=0,0012$) [8]. Среди 3209 пациентов с БГ также отмечена более частая встречаемость ревматической полимиалгии (1,3%) по сравнению с контрольной группой и при многоузловом нетоксическом зобе ($p=0,0388$) вне зависимости от наличия орбитопатии Грейвса [9].

Вирусный гепатит С может ассоциироваться с развитием как аутоиммунного поражения ЩЖ (цитокин-индуцированный тиреоидит), так и криоглобулинемического васкулита. В исследовании с включением 93 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в сочетании со смешанной криоглобулинемией отмечена значимо более высокая частота позитивности по АТ-ТПО в сравнении с группой контроля (28% против 14% против 9%; $p<0,05$). Позитивность по АТ-ТГ и/или АТ-ТПО (31% против 12%; $p=0,004$), наличие субклинического гипотиреоза (11% против 2%; $p=0,038$), а также аутоиммунного заболевания ЩЖ (35% против 16%; $p=0,006$) также оказались выше по сравнению с контрольной группой. Кроме того, АТ-ТПО выявлялись значимо чаще в сравнении с пациентами с гепатитом С без криоглобулинемии (28% против 14%; $p=0,035$) [54].

В исследовании среди 3069 пациентов с АИТ распространенность криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С, оказалась значимо выше (0,55%) в сравнении с группой контроля без лабораторных признаков АИТ и при многоузловом нетоксическом зобе ($p=0,0034$) [8].

Взаимосвязь АЗЩЖ с другими васкулитами (геморрагический васкулит, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, артериит Такаясу) отмечена только в рамках описаний клинических случаев [4].

Заключение

Таким образом, в большинстве исследований отмечена ассоциация между иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и АЗЩЖ, однако представленные данные, по мнению авторов обзора, не в полной мере отражают проблему. Исходя из клинической практики можно условно выделить два субтипа АПС 3Д: первый субтип соответствует «классическому» критерию, а при втором субтипе может наблюдаться более широкий спектр аутоиммунных заболеваний, который также формально будет принадлежать к АПС 3Д. Для уточнения гетерогенности АПС 3Д необходимы дальнейшие проспективные исследования с включением больших выборок пациентов, в которых будут уточнены потенциальные и латентные формы аутоиммунных заболеваний с помощью готовых панелей антител, а также изучены молекулярно-генетические предикторы различных компонентов АПС.

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. Поисково-аналитическая работа выполнена в рамках Гранта РНФ: «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта» №2-15-00135» (фрагмент, посвященный аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы) и в рамках фундаментальной научной тематики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»: «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» №1021051503137-7» (фрагмент, посвященный ревматологическим заболеваниям).

Funding source. The study was carried out within the framework of the Russian Scientific Fund Grant: «Scientific substantiation, development and introduction of new technologies for diagnostics of comorbid iodine deficiency and autoimmune thyroid diseases, including using the capabilities of artificial intelligence» No. 2-15-00135 and within of the scientific topic of the «Nasonova Research Institute of Rheumatology» (Moscow, Russia): «Development of personalized program of treatment of refractory rheumatoid arthritis on the basis of the study of molecular-genetic and molecular-biological predictors» No. 1021051503137-7.

Список сокращений

1-ХНН – первичная хроническая надпочечниковая недостаточность
 АЗЩЖ – аутоиммунные заболевания щитовидной железы
 АИТ – аутоиммунный тиреоидит
 АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов
 АПС – аутоиммунный полиглангулярный синдром
 АПС 1 – аутоиммунный полиглангулярный синдром 1-го типа
 АПС 2 – аутоиммунный полиглангулярный синдром 2-го типа
 АПС 3 – аутоиммунный полиглангулярный синдром 3-го типа
 АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе
 БГ – болезнь Грейвса
 ДИ – доверительный интервал
 ОШ – отношение шансов
 РА – ревматоидный артрит
 СКВ – системная красная волчанка
 ССД – системная склеродермия
 СШ – синдром Шегрена
 ЩЖ – щитовидная железа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Трошина Е.А., Никонова Т.В., Свитич О.А., Юкина М.Ю. Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых. Под ред. И.И. Дедова, Е.А. Трошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Troshina EA, Nikonova TV, Svitich OA, Iukina MYu. Autoimmuniy poliglandularniy sindrom vsroslykh. Pod red. II Dedova, EA Troshina. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
2. Паневин Т.С., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Головенко Е.Н. Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых: современные представления о предикторах развития поражения миокарда и диагностике компонентов заболевания. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(2):92-9 [Panevin TS, Molashenko NV, Troshina EA, Golovenko EN. Autoimmune polyglandular syndrome of adults: current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of components of a disease. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018;14(2):92-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket9641
3. Трошина Е.А., Ларина А.А., Терехова М.А. Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):91-6 [Troshina EA, Larina AA, Terekhova MA. Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics (lecture). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):91-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.4.190361
4. Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, et al. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(4):643-65. DOI:10.1007/s40618-022-01994-1
5. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, et al. Fréquence des maladies auto-immunes chez 218 patients atteints de pathologies thyroïdiennes auto-immunes. *Rev Med Interne*. 1998;19(3):173-9. DOI:10.1016/s0248-8663(97)80716-3
6. Masi AT, Hartmann WH, Hahn BH, et al. Hashimoto's disease. A clinicopathological study with matched controls. Lack of significant associations with other "autoimmune" disorders. *Lancet*. 1965;1(7377):123-6. DOI:10.1016/s0140-6736(65)91088-3
7. Becker KL, Ferguson RH, McConeahy WM. The connective-tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis. *N Engl J Med*. 1963;268:277-80. DOI:10.1056/NEJM196302072680601
8. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1125-8. DOI:10.1016/j.autrev.2016.09.009
9. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):287-92. DOI:10.1016/j.autrev.2018.10.001
10. White RG, Bass BH, Williams E. Lymphadenoid goitre and the syndrome of systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1961;1(7173):368-73. DOI:10.1016/s0140-6736(61)91537-9
11. Loviselli A, Velluzzi F, Pala R, et al. Circulating antibodies to DNA-related antigens in patients with autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity*. 1992;14(1):33-6. DOI:10.3109/08916939309077354
12. Morita S, Arima T, Matsuda M. Prevalence of nonthyroid specific autoantibodies in autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(4):1203-6. DOI:10.1210/jcem.80.4.7714090
13. Решетняк Т.М., Шумилова А.А., Кошелева Н.М. Клиническое значение антинуклеарных антител. *Лечебное дело*. 2021;4:96-103 [Reshetnyak TM, Shumilova AA, Kosheleva NM. Clinical Value of Antinuclear Antibodies. *Lechebnoe delo*. 2021;4:96-103 (in Russian)]. DOI:10.24412/2071-5315-2021-12398
14. Luo W, Mao P, Zhang L, Yang Z. Association between systemic lupus erythematosus and thyroid dysfunction: a meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(13):2120-8. DOI:10.1177/0961203318805849
15. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):73-8. DOI:10.1007/s00296-010-1556-5
16. Posselt RT, Coelho VN, Pigozzo DC, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in patients with systematic autoimmune rheumatic diseases. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(6):535-40. DOI:10.1590/1516-3180.2017.0089110617
17. Pan XF, Gu JQ, Shan ZY. Patients with systemic lupus erythematosus have higher prevalence of thyroid autoantibodies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123291. DOI:10.1371/journal.pone.0123291
18. Ngian GS. Rheumatoid arthritis. *Australian Family Physician*. 2010;39(9):626-8.
19. Mulhern LM, Masi AT, Shulman LE. Hashimoto's disease. A search for associated disorders in 170 clinically detected cases. *Lancet*. 1966;2(7462):508-11. DOI:10.1016/s0140-6736(66)92875-3
20. Hu Y, Wang H, Deng J. Adult-Onset Still's Disease Associated with Thyroid Dysfunction: Case Report and Review of the Literature. *Open Rheumatol J*. 2014;8:9-12. DOI:10.2174/1874312901408010009
21. Alhomaidah D, Alsagheir A, Al-Mayouf SM. Coexistence of endocrinopathies in children with rheumatic diseases. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2016;3(3):119-22. DOI:10.1016/j.ijpam.2016.04.002
22. Girón-Pillado M, Cruz-Bautista I, Saavedra-González V, et al. Autoimmune Thyroid Disease in Primary Sjögren's Syndrome: Real-life Screening Practice and Clinical Outcomes. *Curr Rheumatol Rev*. 2022;18(3):272-7. DOI:10.2174/1573397118666220127105546
23. Coll J, Anglada J, Tomas S, et al. High prevalence of subclinical Sjögren's syndrome features in patients with autoimmune thyroid disease. *J Rheumatol*. 1997;24(9):1719-24.
24. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunin JJ. Sjogren syndrome. A clinical, pathological and sierological study of 62 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1965;44:187-231.
25. Gordon T, Isenberg D. The endocrinologic associations of the autoimmune rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 1987;17(1):58-70.
26. Hughes GR, Whaley K. Sjögren's syndrome. *Br Med J*. 1972;4(5839):533-6. DOI:10.1136/bmj.4.5839.533
27. Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutsopoulos HM. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1980;23(11):1326-9. DOI:10.1002/art.1780231118
28. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum*. 1984;14(2):77-105. DOI:10.1016/0049-0172(84)90001-5
29. Pérez B, Kraus A, López G, et al. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. *Am J Med*. 1995;99(5):480-4. DOI:10.1016/s0002-9343(99)80223-x
30. Punzi L, Ostuni PA, Betterle C, et al. Thyroid gland disorders in primary Sjögren's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996;63(11):809-14.
31. Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, et al. Autoimmune thyroiditis and primary Sjögren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9(2):137-41.

32. Sun X, Lu L, Li Y, et al. Increased risk of thyroid disease in patients with Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2019;7:e6737. DOI:10.7717/peerj.6737
33. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989-2003. DOI:10.1056/NEJMra0806188
34. Fallahi P, Ruffilli I, Giuggioli D, et al. Associations between Systemic Sclerosis and Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:266. DOI:10.3389/fendo.2017.00266
35. Yao Q, Song Z, Wang B, et al. Thyroid disorders in patients with systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(6):634-6. DOI:10.1016/j.autrev.2019.01.003
36. Lukjanowicz M, Bobrowska-Snarska D, Brzosko M. Współistnienie niedoczynności tarczycy i zapalenia wielomięśniowego lub skórno-mięśniowego. *Ann Acad Med Stetin*. 2006;52 Suppl. 2:49-55.
37. Yao HH, Li YH, Zhang XW, Li ZG. Clinical analysis and immunological characteristics of patients with dermatomyositis and thyroid dysfunction. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011;43(2):209-12.
38. Chen P, Xie J, Xiao R, et al. Clinical analysis for 108 cases of dermatomyositis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;44(10):1157-62. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180726
39. Barnes CG, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(12):1171-4. DOI:10.1093/rheumatology/38.12.1171
40. Cebeci F, Onsun N, Pekdemir A, et al. Thyroid autoimmunity and Behçet's disease: is there a significant association? *Scientific World Journal*. 2013;2013:956837. DOI:10.1155/2013/956837
41. Lin HP, Wu YH, Yu-Fong Chang J, et al. Gastric parietal cell and thyroid autoantibodies in patients with Behçet's disease. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(6):505-11. DOI:10.1016/j.jfma.2018.03.002
42. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. Increased incidence of autoimmune thyroid disorders in patients with psoriatic arthritis: a longitudinal follow-up study. *Immunol Res*. 2017;65(3):681-6. DOI:10.1007/s12026-017-8900-8
43. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Современная классификация системных васкулитов. *Терапевтический архив*. 2014;(5):94-8 [Beketova TV, Nasonov EL. Modern classification of systemic vasculitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;(5):94-8 (in Russian)].
44. Lionaki S, Hogan SL, Falk RJ, et al. Association between thyroid disease and its treatment with ANCA small-vessel vasculitis: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3508-15. DOI:10.1093/ndt/gfm493
45. Balavoine AS, Glinoe D, Dubucquoi S, Wémeau JL. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Small-Vessel Vasculitis Associated with Antithyroid Drug Therapy: How Significant Is the Clinical Problem? *Thyroid*. 2015;25(12):1273-81. DOI:10.1089/thy.2014.0603
46. Thomas RD, Croft DN. Thyrotoxicosis and giant-cell arteritis. *Br Med J*. 1974;2(5916):408-9. DOI:10.1136/bmj.2.5916.408
47. Wiseman P, Stewart K, Rai GS. Hypothyroidism in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *BMJ*. 1989;298(6674):647-8. DOI:10.1136/bmj.298.6674.647
48. Barrier JH, Abram M, Brisseau JM, et al. Autoimmune thyroid disease, thyroid antibodies and giant cell arteritis: the supposed correlation appears fortuitous. *J Rheumatol*. 1992;19(11):1733-4.
49. Juchet H, Labarthe MP, Ollier S, et al. Prevalence de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Horton et la pseudopolyarthrite rhizomélisque. Etude contrôlée portant sur 104 cas. *Rev Rhum Ed Fr*. 1993;60(7-8):493-8.
50. Liozon E, Loustaud-Ratti V, Soria P, et al. Maladie de Horton: associations morbides chez 250 malades. *Presse Med*. 2004;33(19 Pt. 1):1304-12. DOI:10.1016/s0755-4982(04)98914-2
51. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol*. 1996;35(11):1161-8. DOI:10.1093/rheumatology/35.11.1161
52. Duhaut P, Bornet H, Pinède L, et al. Giant cell arteritis and thyroid dysfunction: multicentre case-control study. The Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. *BMJ*. 1999;318(7181):434-5. DOI:10.1136/bmj.318.7181.434
53. Dent RG, Edwards OM. Autoimmune thyroid disease and the polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1978;9(3):215-9. DOI:10.1111/j.1365-2265.1978.tb02202.x
54. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinaemia. *QJM*. 2004;97(8):499-506. DOI:10.1093/qjmed/hch088

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты ведения коморбидного пациента

Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

На фоне стремительного роста распространенности ожирения во всем мире увеличивается частота развития связанных с ним метаболических расстройств. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) признана основным печеночным проявлением метаболического синдрома. В настоящее время НАЖБП поражает около 25–30% населения мира и в большинстве случаев ассоциирована с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, а также с повышенным сердечно-сосудистым риском. Диагностика НАЖБП включает лабораторные и инструментальные методы исследования, различные неинвазивные тесты, а «золотым стандартом» подтверждения диагноза является биопсия печени. Ввиду большей доступности и достаточной информативности на первый план в обследовании пациентов группы риска выходят ультразвуковые методы исследования. Краеугольным камнем в ведении таких пациентов остается модификация образа жизни, однако, с учетом сложного патогенеза заболевания, лечение НАЖБП может включать несколько терапевтических стратегий. В лечении коморбидных пациентов применяются некоторые группы сахароснижающих препаратов, включая агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, пиоглитазон, гиполипидемические препараты, препараты для лечения ожирения. Свою эффективность в снижении повреждения печени за счет антиоксидантного, антифибротического, липидрегулирующего действия продемонстрировали так называемые гепатопротекторы, включая эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). По данным ряда работ, ЭФЛ способствуют снижению выраженности стеатоза, улучшая как объективные, так и субъективные проявления печеночной дисфункции. В связи с этим руководства различных стран включают препараты группы ЭФЛ в протокол лечения пациентов с НАЖБП как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная болезнь печени, метаболический синдром, жировой гепатоз, инсулинорезистентность, эссенциальные фосфолипиды

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты ведения коморбидного пациента. Терапевтический архив. 2023;95(10):888–895. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202435

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Non-alcoholic fatty liver disease: aspects of management of a comorbid patient. A review

Tatiana Yu. Demidova, Fatima O. Ushanova✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Against the background of the rapid increase in the prevalence of obesity worldwide, the frequency of the development of metabolic disorders associated with it is increasing. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is recognized as the main hepatic manifestation of metabolic syndrome. Currently, NAFLD affects about 25–30% of the world's population and, in most cases, is associated with obesity and type 2 diabetes, as well as with increased cardiovascular risk. Diagnosis of NAFLD includes laboratory and instrumental research methods, various non-invasive tests, and the “gold standard” for confirming the diagnosis is a liver biopsy. Due to the greater availability and sufficient information content, ultrasound methods of research come to the fore in the examination of patients at risk. Lifestyle modification remains the cornerstone in the management of such patients, however, given the complex pathogenesis of the disease, treatment of NAFLD may include several therapeutic strategies. In the treatment of comorbid patients, some groups of hypoglycemic drugs are used, including ar-GLP-1, i-NGL-2, pioglitazone, lipid-lowering drugs, drugs for the treatment of obesity. The so-called hepatoprotectors, including essential phospholipids (EFL), have demonstrated their effectiveness in reducing liver damage due to antioxidant, antifibrotic, and lipid-regulating effects. According to a number of studies, EFL helps to reduce the severity of steatosis, improving both objective and subjective manifestations of hepatic dysfunction. In this connection, the guidelines of various countries include EFL group drugs in the protocol of treatment of patients with NAFLD both in monotherapy and in combination with other drugs.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolically associated liver disease, metabolic syndrome, fatty liver, insulin resistance, essential phospholipids

For citation: Demidova TYu, Ushanova FO. Non-alcoholic fatty liver disease: aspects of management of a comorbid patient. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(10):888–895. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202435

Информация об авторах / Information about the authors

✉Ушанова Фатима Омариевна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии лечебного фак-та. E-mail: fati_2526@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5512-6899

✉Fatima O. Ushanova. E-mail: fati_2526@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5512-6899

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та. ORCID: 0000-0001-6385-540X

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

Введение

На фоне глобальной эпидемии ожирения во всем мире стремительно растет распространенность ассоциированных с ним расстройств, ведущее место среди которых занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). НАЖБП является метаболическим заболеванием, в патогенезе которого ключевую роль играют резистентность к инсулину и системное воспаление. При данном патологическом состоянии происходит накопление капель жира в гепатоцитах с развитием печеночной дисфункции вне избыточного влияния алкоголя и других токсических факторов.

Выделяют две основные формы НАЖБП, отличающихся по гистопатологической картине и прогнозу заболевания: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который обычно сопровождается фиброзом печеночной ткани. НАСГ является более редко встречающейся формой заболевания, которая помимо стеатоза характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом, связана с риском прогрессирования до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

По имеющимся на сегодняшний день данным, распространенность НАЖБП в общей популяции составляет около 25% [2], с еще более высокими показателями в некоторых группах населения. Так, частота встречаемости НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) достигает 75% [3], а у пациентов с тяжелым ожирением – до 90% [4]. Частота встречаемости фиброзных изменений печени значимо ниже, так, согласно результатам недавно опубликованного перекрестного популяционного исследования, распространенность выраженного печеночного фиброза в Германии составила 1% [5]. По прогнозам, НАЖБП станет основной причиной трансплантации печени к 2030 г. и приведет к чрезвычайному увеличению затрат для систем здравоохранения большинства стран [6].

Многочисленные исследования демонстрируют, что увеличение распространенности НАЖБП происходит параллельно с эпидемией ожирения и метаболического синдрома [2]. По прогнозам, к 2030 г. избыточную массу тела или ожирение, наиболее значимый фактор риска развития стеатоза печени, могут иметь 60% населения мира [7].

Ряд метаанализов выявил повышенный риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с НАЖБП в различных популяциях [8, 9]. Показатель смертности, связанной с ССЗ, у пациентов с НАЖБП увеличился на 14% с 2008 по 2018 г. [10], причем в работе T. Simon и соавт. [11] продемонстрировано повышение общей смертности на всех гистологических стадиях НАЖБП.

С учетом патогенетической общности НАЖБП с ожирением, СД 2, атеросклеротическими заболеваниями в 2020 г. группой авторов разработан и опубликован международный экспертный консенсус, в котором впервые предложен альтернативный термин определения данного поражения печени – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) [12]. По мнению авторов консенсуса, предложенная трактовка заболевания позволяет подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза поражения печеночной ткани и различных клинических вариантов МАЗБП-ассоциированной коморбидности. МАЗБП характерна для пациентов с наличием стеатоза печени и избыточной массы тела, а также СД 2. У пациентов с недостаточной или нормальной массой тела наряду со стеатозом печени для диагностики МАЗБП необходимо наличие двух из следующих факторов: увеличение окружности талии, артериальная гипертензия, повышенный уровень триглицеридов (ТГ), сниженный уровень липопроте-

инов высокой плотности в плазме, предиабет, повышенный индекс резистентности к инсулину или повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка в плазме. Использование нового определения приводит к более частому выявлению пациентов с печеночной дисфункцией, что может быть полезно в выявлении ранних форм заболевания и, соответственно, своевременном контроле таких пациентов [13].

Патофизиология НАЖБП

Патофизиология НАЖБП сложна и гетерогенна (рис. 1), о чем свидетельствует широкий клинический спектр проявлений заболевания – от простого стеатоза до цирроза как конечной стадии поражения печени. Индуцировать метаболические изменения в печени могут различные факторы, так или иначе способствующие активации системного провоспалительного статуса с вовлечением печеночной ткани. А одним из основных предрасполагающих факторов развития НАЖБП является ожирение, при котором запускаются такие патогенетические механизмы, как липотоксичность, оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция.

Сложный патогенез поражения печеночной ткани наряду с липотоксичностью и системным воспалением включает инсулинорезистентность (ИР), дисбаланс цитокинов и адипокинов [15, 16], дисбаланс микробиоты с накоплением ее метаболитов, а также повышение проницаемости кишечника с попаданием эндотоксинов (липополисахаридов – ЛПС) в системный кровоток [17–19]. Ключевым морфологическим проявлением НАЖБП является накопление липидных капель в гепатоцитах. Это связано с чрезмерным накоплением свободных жирных кислот (ЖК) в печени, основными источниками которых являются адипоциты жировой ткани, липогенез *de novo* (конверсия углеводов в жиры в печени) [20, 21]. Токсический эффект избытка свободных ЖК приводит к активации провоспалительных факторов, стрессу эндоплазматического ретикула, лизосомальной дисфункции, клеточному апоптозу и повреждению печеночных клеток.

Современные возможности диагностики НАЖБП

В большинстве случаев НАЖБП протекает без каких-либо симптомов. В редких случаях, преимущественно при НАСГ и тяжелом функциональном дефекте печени, пациенты могут предъявлять жалобы на неприятные ощущения или боли в области правого подреберья, общую слабость, реже – могут наблюдаться проявления осложнений, таких как асцит при циррозе и печеночная энцефалопатия. В связи с этим огромную роль играют скрининговые мероприятия в группах риска, направленные на выявление латентных печеночных изменений. Основным условием для диагностики НАЖБП является выявление жировой инфильтрации печени по данным инструментальных или морфологических исследований с наличием воспаления или без него в отсутствие других причин поражения печени, включая прием алкоголя в избыточных дозах, гепатотоксических лекарств и других токсических агентов [22].

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается биопсия печени, которая является основным методом гистологического подтверждения диагноза. Однако ввиду ее сложности и малодоступности при широкой распространенности данной проблемы в популяции большее значение приобретают различные неинвазивные или малоинвазивные тесты. Так, для выявления функциональных и морфологических изменений могут использоваться лабораторное

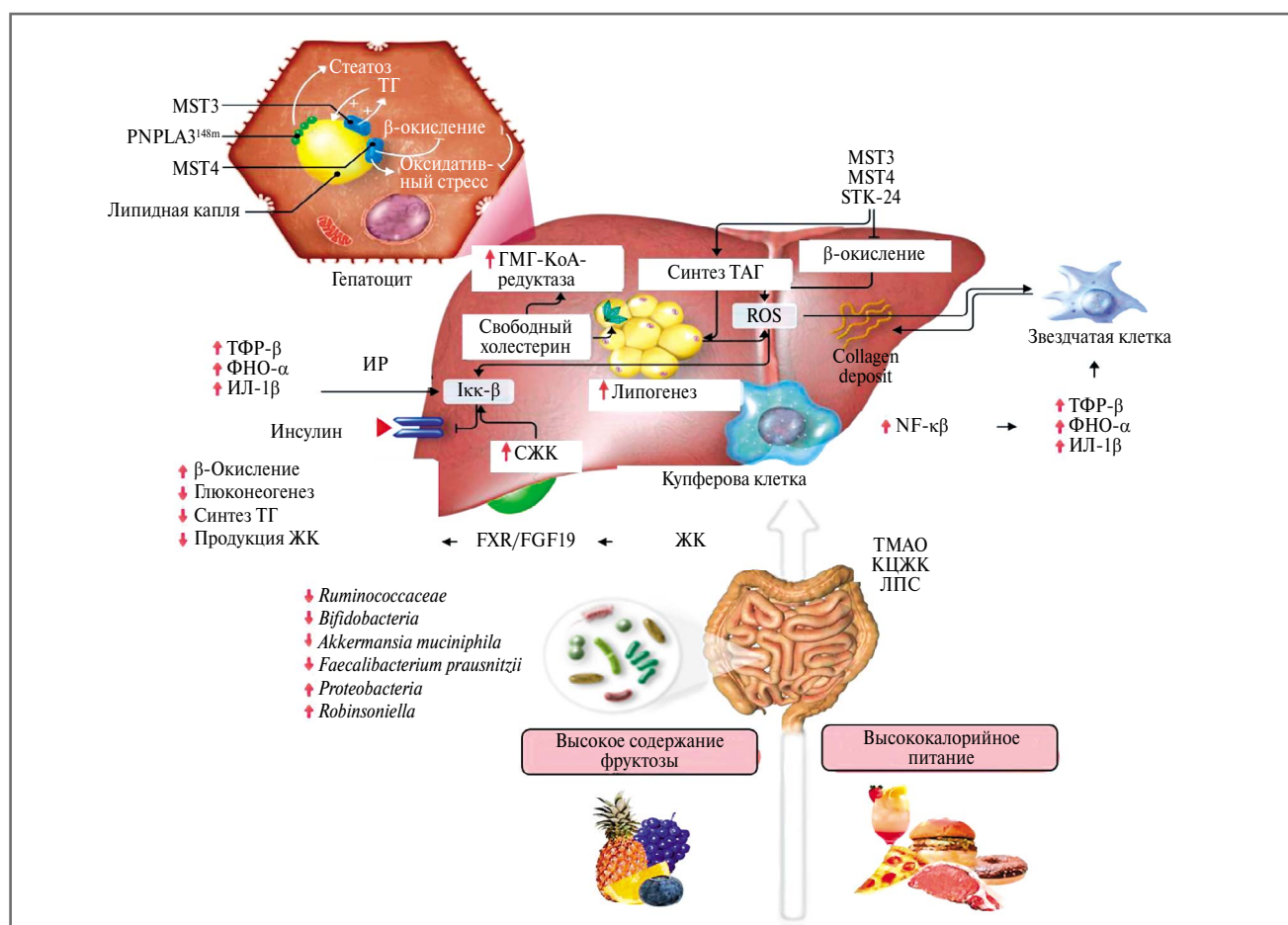


Рис. 1. Многофакторный патогенез НАЖБП (адаптировано [14]).

Примечание. ТФР-β – трансформирующий фактор роста β, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ИЛ – интерлейкин, КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты, ТМАО – триметиламин-N-оксид, СЖК – свободные жирные кислоты.

Fig. 1. Multifactorial pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (adapted [14]).

определение сывороточных маркеров печеночной функции, ультразвуковое исследование (УЗИ) и транзитная эластография (ТЭ), в некоторых случаях – магнитно-резонансная эластография (МРЭ).

Лабораторная диагностика

Основными биомаркерами, оцениваемыми при подозрении на НАЖБП, являются аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), γ-глутамил-транспептидаза, щелочная фосфатаза и билирубин. При этом изменение данных показателей может быть характерно далеко не для всех пациентов с жировым гепатозом, повышение активности печеночных ферментов при НАЖБП обычно умеренное, не более чем в 4–5 раз выше нормы, с преимущественным повышением АЛТ. При алкогольном же поражении печени обычно соотношение АСТ к АЛТ более 2, в то время как при неалкогольном – не более 1,3.

Отдельное внимание уделяется диагностике ассоциированных состояний с оценкой липидного профиля, гликемического статуса и ИР, уровня мочевой кислоты, коагулограммы.

Инструментальная диагностика

Наиболее доступным инструментальным методом оценки состояния печени является УЗИ. Признаками стеатоза печени по данным УЗИ принято считать диффузную

гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхосигнала. В одном из метаанализов, включавшем 2815 пациентов с подозрением на заболевание печени, обобщенная чувствительность и специфичность УЗИ в выявлении стеатоза при сравнении с результатами биопсии составили 85% (80–89%) и 94% (87–97%) соответственно [23]. Большее диагностическое значение имеет комплексное УЗИ органов брюшной полости и печени в отношении выявления как общих проявлений висцерального ожирения, так и признаков тяжелых осложнений НАЖБП/НАСГ, включая портальную гипертензию (асцит, диаметр воротной и селезеночной вен, увеличение селезенки, изменения размеров печени), и обнаружения образований печени. Таким образом, УЗИ печени на сегодняшний день является доступным и информативным методом ранней оценки состояния печени и диагностики НАЖБП на различных стадиях.

Для диагностики стеатоза печени предлагаются также некоторые некоммерческие и коммерческие **неинвазивные тесты**, к которым относят индекс отношения АСТ к тромбоцитам (APRI), индекс фиброза-4 (FIB-4), показатель фиброза НАЖБП (NFS) и другие, определяемые с использованием запатентованных тестов FibroTest, Fibrometer и Hepascore. В метаанализе G. Xiao и соавт. [24] сравнивались характе-

ристики параметров FIB-4, NFS и APRI в отношении диагностики выраженного фиброза у пациентов с НАЖБП с суммарным значением AUROC 0,84, 0,84 и 0,77 соответственно. Авторами сделан вывод о том, что FIB-4 (рассчитанный на основании возраста, показателей АСТ, АЛТ и тромбоцитов) можно использовать в качестве скринингового параметра для определения пациентов, нуждающихся в дальнейшем обследовании печени [25]. А к коммерческим неинвазивным тестам относится SteatoTest™, который применяется в качестве количественного биомаркера стеатоза [26].

Количественная оценка стеатоза возможна методом ТЭ при использовании устройства **Фиброскан (FibroScan)**. ТЭ является неинвазивным методом оценки жесткости печени, повышение которой связано с фиброзом печени. Недостатком данного метода является то, что жесткость печеночной ткани может зависеть не только от степени фиброза печени, но и от воспаления, обструктивного холестаза, приема пищи, физической нагрузки [27]. Все же ТЭ ввиду своей доступности позволяет оценить наличие фиброза печени у широкой популяции пациентов, в связи с чем может иметь значение в условиях современной «эпидемии» НАЖБП [28].

По сравнению с биопсией печени и ТЭ МРЭ позволяет исследовать всю печень в целом, что делает результаты более надежными. Преимуществом также является более высокая применимость при наличии таких ограничительных факторов для той же ТЭ, как наличие асцита и ожирения. С другой стороны, МРЭ является дорогостоящим и трудоемким исследованием, что делает его малодоступным для широкой клинической практики.

Основные аспекты ведения коморбидных пациентов с НАЖБП

Несмотря на то, что НАЖБП сегодня представляет собой глобальное бремя, затрагивающее огромное число людей в мире, эффективные медикаментозные методы борьбы с данным заболеванием все еще являются предметом дискуссий. Ввиду высокой ассоциации НАЖБП с кардиометаболическими расстройствами лечение таких пациентов должно быть не только направлено на коррекцию непосредственных изменений печеночной ткани, но и воздействовать на снижение общих факторов метаболического риска.

Изменение образа жизни

Краеугольным камнем в лечении НАЖБП и снижении рисков ассоциированных с ним заболеваний является модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела. Однако устойчивая потеря массы тела, несмотря на фундаментальное значение в лечении пациентов с различными метаболическими расстройствами, является сложной задачей, поскольку требует стойкого изменения поведенческих моделей. Как правило, пациентам с НАЖБП рекомендуется сбросить 7–10% массы тела [27]. А при нормальной массе тела должна проводиться коррекция состава рациона, направленная на ограничение или исключение компонентов, способствующих развитию НАЖБП (простые углеводы, готовые блюда быстрого приготовления). Кроме того, отдельное внимание уделяется ограничению употребления алкоголя [27] и продуктов с большим содержанием фруктозы [29], избыточное потребление которой связано с развитием стеатоза печени.

Физическая активность способствует уменьшению количества жира в печени [30], а также снижает риск ССЗ, ожирения и СД 2, в связи с чем занимает ключевое место во всех международных рекомендациях по ведению таких

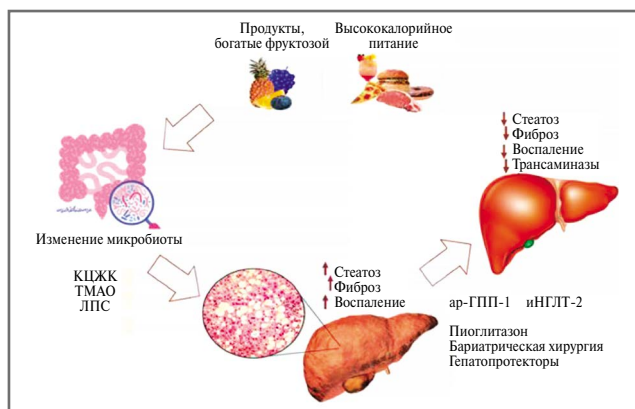


Рис. 2. Общие принципы многофакторного лечения НАЖБП.

Fig. 2. General principles of multifactorial treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

пациентов. Европейская ассоциация по изучению печени рекомендует более 150 мин в неделю физической активности умеренной интенсивности, сочетающей аэробные и силовые тренировки.

Фармакологическая терапия

Учитывая полисистемный характер поражения при НАЖБП и связанную с ней коморбидность, лечение таких пациентов обычно носит многофакторный характер (рис. 2). Пациенты с НАЖБП могут получать сахароснижающие препараты, направленные на снижение ИР и глюконеогенеза, препараты для снижения массы тела, статины для коррекции дислипидемии, препараты с антиоксидантной и гепатопротекторной активностью. А основными мишенями непосредственно лечения НАЖБП являются стеатоз, воспаление и фиброз.

Сахароснижающие препараты в лечении НАЖБП Метформин

Ввиду частой ассоциации НАЖБП с нарушениями углеводного обмена в рамках метаболического синдрома и других проявлений ИР метформин может часто применяться в комплексном лечении таких больных. В настоящее время данный препарат не рекомендован для самостоятельного лечения НАЖБП большинством профессиональных сообществ. Это связано с тем, что, по данным ряда работ, метформин, несмотря на некоторую эффективность в отношении печеночных трансаминаз и ИР, не продемонстрировал значимого влияния на структурные гистологические изменения в печени у данной группы пациентов [22].

Агонисты PPAR

Пиоглитазон является селективным агонистом PPAR-γ, которые экспрессируются в адипоцитах, печени, скелетных мышцах, и используется для лечения СД 2. В ряде работ ранее доказано, что пиоглитазон эффективен в снижении фиброза печени и гистологически подтвержденного НАСГ, а также в отношении печеночных функциональных тестов [31, 32]. Интересно, что подобные эффекты имеют место и у пациентов без СД 2 [32]. Как Европейская, так и Американская ассоциации по изучению печени рекомендуют рассматривать пиоглитазон для лечения НАСГ у отдельных групп пациентов, учитывая риски развития нежелательных эффектов, таких как набор массы тела, отеки, снижение минеральной плотности костной ткани.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) путем снижения активности белка-транспортера в почечных канальцах способствуют выведению глюкозы с мочой. В исследовании 2018 г., направленном на изучение влияния эмпаглифлозина у пациентов с СД 2 и НАЖБП, установлено, что данный препарат действительно значительно уменьшал количество жира в печени по сравнению с контрольной группой [33]. В метаанализе 2020 г., включившем 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ), также проводилась оценка влияния иНГЛТ-2 на НАЖБП. По сравнению с плацебо или стандартной терапией эмпаглифлозин, канаглифлозин или ипраглифлозин показали небольшое снижение содержания жира в печени, оцениваемое с использованием УЗИ, Фиброскана и МРЭ. Во всех РКИ применение иНГЛТ-2 ассоциировалось со снижением активности трансаминаз, что свидетельствует о возможном улучшении состояния печени [34].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Наиболее изученное благоприятное влияние на НАЖБП или НАСГ среди сахароснижающих препаратов оказывают агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ар-ГПП-1). В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включившем пациентов с ожирением и подтвержденным биопсией НАСГ, использование лираглутида в дозе 1,8 мг в день в течение 48 нед эффективно индуцировало гистологическое разрешение НАСГ без ухудшения фиброза по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (39% против 9%; $p=0,019$) [35]. У пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ и фиброзом печени стадий F1–F3 также изучается влияние семаглутида в дозировках 0,1, 0,2 или 0,4 мг. Разрешение НАСГ без ухудшения фиброза достигнуто у 40% в группе 0,1 мг, 36% – в группе 0,2 мг, 59% – в группе 0,4 мг и 17% – в группе плацебо [36]. При этом и лираглутид, и другие пролонгированные ар-ГПП-1 независимо снижают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2.

Ведение пациентов с ожирением и НАЖБП

Препараты ар-ГПП-1 могут использоваться не только в рамках сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2, но и для лечения ожирения вне диабета при неэффективности немедикаментозных методов коррекции массы тела. К доступным в нашей стране для лечения ожирения препаратам помимо ар-ГПП-1 относятся также орлистат (ингибитор желудочно-кишечных липаз) в дозе 120 мг/сут, сибутрамин (регулятор аппетита) в дозе 10–15 мг/сут [37]. Данные препараты также могут оказывать опосредованное влияние на течение НАЖБП посредством воздействия на основной фактор риска – избыточную массу тела и объем жировой ткани.

При неэффективности консервативной коррекции ожирения в некоторых случаях для снижения массы тела может быть показана *бариатрическая хирургия*. Результаты некоторых исследований указывают на улучшение состояния печени после бариатрической хирургии [38], в том числе с регрессом гистологических изменений и снижением уровня провоспалительных цитокинов. В одном из недавних исследований описано гистопатологическое разрешение НАСГ у 84% наблюдаемых пациентов через 5 лет после бариатрической операции, в том числе у 45,5% пациентов, у которых исходно имелся выраженный фиброз, который разрешился через 5 лет по данным контрольной биопсии [39].

Гиполипидемическая терапия при НАЖБП

Так как НАЖБП является независимым фактором риска ССЗ, важную роль в профилактике неблагоприятных последствий играет контроль липидного профиля крови. В лечении пациентов с дислипидемией применяются статины, эзетимиб, и в некоторых случаях – омега-3-полиненасыщенные ЖК.

На фоне применения статинов могут наблюдаться снижение активности ферментов печени, уменьшение стеатоза и воспаления, но не фиброза при НАЖБП. Имеются также данные о снижении риска возникновения гепатоцеллюлярного рака на фоне приема статинов [40]. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с НАЖБП, разработанным Российским обществом по изучению печени, прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг в сутки на фоне приема статинов сопровождается более выраженным снижением уровня липопротеидов низкой плотности и рекомендуется для применения в реальной клинической практике [41].

Препараты для лечения НАЖБП, обладающие гепатопротекторным эффектом

Для снижения выраженности повреждения печени при НАЖБП в настоящее время применяются препараты, обладающие так называемым гепатопротекторным эффектом. К таким препаратам можно отнести метаболиты желчных кислот, агонисты фарнеозидного X-рецептора, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), витамин Е, адеметионин и др. К основным предполагаемым эффектам данных препаратов относят антиоксидантный, антистеатозный, антифибротический, антихолестатический и др. Препараты данной группы могут назначаться в монотерапии, однако с учетом высокой коморбидности таких пациентов в большинстве случаев возникает необходимость их комбинации с другими группами.

Метаболиты желчных кислот и агонисты фарнеозидного X-рецептора

Согласно действующим руководствам, пациентам с НАЖБП как на стадии стеатоза печени, так и при стеатогепатите с целью нормализации печеночных функциональных тестов рекомендуется назначение УДХК. УДХК оказывает антиоксидантное и, воздействуя на фарнеозидные рецепторы, антифибротическое действие, влияет на процесс апоптоза, обладает антиканцерогенным эффектом. А другой модифицированный агонист фарнеозидных рецепторов, обетихолевая кислота, по данным опубликованных работ, способна также уменьшать фиброз и гистологические признаки заболевания печени у пациентов с НАСГ [42]. Таким образом, препараты ЖК, включая УДХК, могут являться эффективными при НАЖБП, особенно с признаками вне- и внутрипеченочного холестаза.

Витамин Е

В качестве другого инструмента, оказывающего выраженный антиоксидантный эффект, используется витамин Е, предложенный для лечения НАЖБП в рекомендациях различных стран для пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, без СД 2 и цирроза печени [43, 44]. α -Токоферола ацетат рассматривается как протектор клеточных мембран от окислительного повреждения. По результатам исследования PIVENS, в котором витамин Е в дозе 800 МЕ в день применялся на протяжении 22 мес, отмечено влияние на стеатоз, воспаление и баллонную дистрофию у пациентов с НАСГ, но без эффекта в отно-

шении фиброзных изменений. При этом вопрос применения витамина Е все еще остается дискуссионным, так как, согласно результатам метаанализа, опубликованного в 2005 г., применение высоких доз витамина Е связано с повышением смертности от всех причин [45]. Эти данные опровергнуты в более позднем метаанализе [46], однако настороженность в профессиональных сообществах все еще сохраняется.

Эссенциальные фосфолипиды

В исследованиях *in vitro* и на животных препараты фосфолипидов продемонстрировали противовоспалительный, антиоксидантный, антифиброгенный, антиапоптотический, мембранопротекторный и липидрегулирующий эффекты [47].

Клинические испытания у пациентов с НАЖБП показали, что ЭФЛ, содержащие фосфатидилхолин, к которым относится препарат Эссенциале Н, улучшают течение стеатоза печени, поэтому руководства по лечению в нескольких странах рекомендуют добавлять ЭФЛ к базовой терапии. Согласно действующим клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России по ведению НАЖБП у взрослых, ЭФЛ могут быть применены для лечения пациентов с признаками стеатоза печени вне зависимости от стадии заболевания (НАЖБП/НАСГ) [44].

Значимый регресс стеатоза у пациентов с НАЖБП и НАСГ на фоне приема пероральной формы фосфолипидов по данным биопсии печени, УЗИ и КТ отмечен в ряде РКИ [48–50]. В данных исследованиях также показано значимое снижение трансаминаз (АЛТ, АСТ, γ -глутамил-транспептидаза) и, что не менее важно, липидного профиля. Так, согласно результатам РКИ, длившегося с 1998 по 2012 г. [49], на фоне терапии фосфолипидами наблюдались значительное снижение активности всех ферментов печеночной панели, улучшение УЗ-картины печени у 101/152 (66,4%) пациентов в исследуемой группе против 7/152 (4,6%) пациентов исследуемой группы, у которых не отмечено изменений. В группе долгосрочного наблюдения тест Fibromax показал, что у пациентов с НАЖБП, дополнительно получавших фосфолипиды, отмечалось более медленное прогрессирование фиброза печени, чем в группе контроля (результат теста Fibromax: F2 против F3; $p=0,03$).

Группа соавторов во главе с А. Dajani [50] продемонстрировали, что применение ЭФЛ в качестве дополнительной терапии приводило к значительному улучшению клинических показателей и активности трансаминаз у всех пациентов с НАЖБП ($p=0,001$). Улучшение результатов УЗИ (полное или частичное) наблюдалось у 20–26% пациентов ($p=0,07$), результаты эластографии также показали аналогичную тенденцию с благоприятным средним снижением показателя жесткости печени с 3,1 до 3,4 Кпа.

В работе В.Т. Ивашкина и соавт. [51] объединены данные трех наблюдательных российских исследований – MANPOWER (2015–2016 гг.), LIDER 1 (2012–2013 гг.) и LIDER 2 (2013 г.; общее число больных – 3384). Отмечена положительная корреляция между приверженностью, удовлетворенностью пациентов и значительным улучшением лабораторных (трансаминазы, липидный профиль; $p<0,001$) и ультразвуковых (стеатоз, $p<0,001$) показателей, а также улучшением симптомов ($p<0,001$) после 24 нед терапии ЭФЛ.

В ряде исследований проведена оценка возможностей дополнительного назначения фосфолипидов у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2. В одной из работ [52],

включавшей 185 пациентов с жировой дистрофией печени на фоне СД, препарат Эссенциале Н добавлялся к немедикаментозной и сахароснижающей терапии. Общая эффективность в группе терапии составила 90,2%, в группе контроля – 51,0%, разница в общем уровне эффективности терапии оказалась статистически значимой между двумя группами ($p<0,05$) до и после терапии. А в метаанализе 2020 г. [53] добавление ЭФЛ к основной сахароснижающей терапии также связано со значительно большим снижением активности АЛТ [средняя разница (MD) 11,28 ед/л (95% доверительный интервал – ДИ -17,33–5,23), $p=0,0003$], ТГ [MD -49,33 мг/дл (95% ДИ -66,43–32,23), $p<0,0001$] и уровня общего холестерина [MD -29,74 мг/дл (95% ДИ -38,02–21,45), $p<0,0001$]. Описанные результаты могут указывать на то, что прием фосфолипидов ассоциирован с улучшением не только функции клеток печени, но и липидного профиля пациентов с СД 2 и НАЖБП.

Чаще всего рекомендуется прием ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут, обычно по 600 мг 3 раза в день, курсами по 3–6 мес – 2–3 раза в год. А учитывая имеющиеся гиполипидемические свойства ЭФЛ, данные препараты могут быть рекомендованы пациентам с НАЖБП и ассоциированными кардиометаболическими заболеваниями в качестве дополнительной терапии.

При этом ЭФЛ обладают доказанным высоким профилем безопасности, в связи с чем могут добавляться к терапии большинства пациентов, в том числе с ассоциированной патологией [54].

Адеметионин

Адеметионин является донатором метиловой группы, участвующей в синтезе компонентов клеточных мембран. Предполагается, что при хронических заболеваниях печени нарушение целостности мембран гепатоцитов опосредовано снижением эндогенной продукции адеметионина и способствует внутрипеченочному холестазу. Накопление вторичных ЖК в системном кровотоке на фоне холестаза приводит к гепатоцеллюлярному повреждению, развитию окислительного стресса и в последующем – фиброза. В некоторых работах адеметионин продемонстрировал эффективность в отношении проявлений холестаза у пациентов с заболеваниями печени, за счет чего может быть достигнуто улучшение течения НАЖБП [55, 56].

Заключение

Таким образом, НАЖБП является одним из стремительно распространяющихся заболеваний современного общества. В большинстве случаев жировая инфильтрация печени может выступать как один из компонентов метаболического синдрома у пациентов с ожирением, СД 2 и ССЗ. Ввиду такой коморбидности ведение данных пациентов в клинической практике должно носить комплексный многофакторный характер. Лечение зачастую включает препараты, направленные на коррекцию липотоксичности, ИР, системного воспаления, а также непосредственно поражения гепатоцитов. Ряд исследований, проведенных в разных странах, демонстрировал некоторое преимущество терапии фосфолипидами в отношении стеатоза печени, лабораторных маркеров функции печени, а также липидного профиля в целом (в качестве монотерапии или при добавлении к базисной терапии) по сравнению с другими исследуемыми препаратами или базисной терапией, что может свидетельствовать о пользе применения ЭФЛ при освещаемых заболеваниях печени.

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
ар-ГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ДИ – доверительный интервал
ЖК – жирные кислоты
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2
ИР – инсулинорезистентность
ЛПС – липополисахариды
МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
МРЭ – магнитно-резонансная эластография

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
РКИ – рандомизированные клинические исследования
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ТЭ – транзитная эластография
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):293-312. DOI:10.1016/j.cld.2015.10.011
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84. DOI:10.1002/hep.28431
- Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:32-42. DOI:10.1038/nrgastro.2016.147
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11-20. DOI:10.1038/nrgastro.2017.109
- Huber Y, Schulz A, Schmidtman I, et al. Prevalence and risk factors of advanced liver fibrosis in a population-based study in Germany. *Hepatol Commun*. 2022;6:1457-66. DOI:10.1002/hep4.1899
- Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141:1249-53. DOI:10.1053/j.gastro.2011.06.061
- Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7. DOI:10.1038/ijo.2008.102
- Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2018;2(4):376-92. DOI:10.1002/hep4.1155
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589-600. DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.013
- Golabi P, Paik JM, Eberly K, et al. Causes of death in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcoholic liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Ann Hepatol*. 2022;27:100556. DOI:10.1016/j.aohp.2021.100556
- Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, et al. Mortality in biopsyconfirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70:1375-82. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322786
- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.312
- Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology*. 2021;73:1194-8. DOI:10.1002/hep.31420
- Grunder C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2023;119(9):1787-98. DOI:10.1093/cvr/cvad095
- Duan Y, Pan X, Luo J, et al. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Immunol*. 2022;13:880298. DOI:10.3389/fimmu.2022.880298
- Samuel VT, Liu ZX, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2004;279:32345-53. DOI:10.1074/jbc.M313478200
- Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:279-97. DOI:10.1038/s41575-020-0269-9
- Alferink LJM, Radjabzadeh D, Erler NS, et al. Metagenomics P. And hepatic steatosis in a population-based study of 1,355 adults. *Hepatology*. 2021;73:968-82. DOI:10.1002/hep.31417
- Lee G, You HJ, Bajaj JS, et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun*. 2020;11:4982. DOI:10.1038/s41467-020-18754-5
- Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Communications*. 2020;4(4):478-92. DOI:10.1002/hep4.1479
- Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:181-205. DOI:10.1146/annurev-physiol021115-105331
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. DOI:10.1002/hep.29367
- Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Internat*. 2015;35:2139-46. DOI:10.1111/liv.12840
- Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:1486-501. DOI:10.1002/hep.29302
- Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71:1006-19. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324243
- European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease

- severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659-89. DOI:10.1016/j.jhep.2021.05.025
27. 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;64:1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004
 28. Ginès P, Castera L, Lammert F, et al. Population screening for liver fibrosis: toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology.* 2022;75:219-28. DOI:10.1002/hep.32163
 29. Howard BV, Wylie-Rosett J. Sugar and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the committee on nutrition of the council on nutrition, physical activity, and metabolism of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;106:523-7. DOI:10.1161/01.cir.0000019552.77778.04
 30. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:772-81. DOI:10.1111/apt.12038
 31. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes Mellitus: a randomized trial. *Ann Int Med.* 2016;165:305-15. DOI:10.7326/M15-1774
 32. Kumar J, Memon RS, Shahid I, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis.* 2021;53(1):44-51. DOI:10.1016/j.dld.2020.08.021
 33. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care.* 2018;41:1801-8. DOI:10.2337/dc18-0165
 34. Mantovani A, Byrne CD, Sciorletti E, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab.* 2020;46:427-41. DOI:10.1016/j.diabet.2019
 35. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387:679-90. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
 36. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1113-24. DOI:10.1056/NEJMoa2028395
 37. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.4.200832
 38. Chauhan M, Singh K, Thuluvath PJ. Bariatric surgery in NAFLD. *Dig Dis Sci.* 2022;67:408-22. DOI:10.1007/s10620-021-07317-3
 39. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology.* 2020;159:1290-301. DOI:10.1053/j.gastro.2020.06.006
 40. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: results from a Nationwide Swedish Population. *Ann Intern Med.* 2019;171(5):318-27. DOI:10.7326/M18-2753
 41. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):104-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104-40 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
 42. Rinella ME, Dufour JF, Anstee QM, et al. Non-invasive evaluation of response to obeticholic acid in patients with NASH: results from the REGENERATE study. *J Hepatol.* 2022;76:536-48. DOI:10.1016/j.jhep.2021.10.029
 43. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021;17(1):23-8. DOI:10.1002/cld.1045
 44. 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;1(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
 45. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46. DOI:10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
 46. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci.* 2011;4(2):158-70. DOI:10.2174/1874609811104020158
 47. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdzik M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:105-17. DOI:10.2147/CEG.S96362
 48. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Shcherbina N. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis accompanied by diabetes type 2. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study [abstract]. *J Hepatol.* 2013;58:S549.
 49. Zhiguo L. Efficacy of polyene phosphatidylcholine in combination with metformin for diabetes complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Inner Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2013;31:10-1.
 50. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, et al. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol.* 2015;16(3-4):99-104. DOI:10.1016/j.ajg.2015.09.001
 51. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Shirokova EN, et al. Correlation of Objective Endpoints and Subjective Patient-Reported Outcomes in NAFLD Treatment with Essential Phospholipids: Real-World Data Based on Pooled Analysis of Observational Studies. *Drugs Real World Outcomes.* 2021;8(3):369-82. DOI:10.1007/s40801-021-00250-x
 52. Yin D, Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q Ilu.* 2000;15:277-8.
 53. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2020;8(21):5235-49. DOI:10.12998/wjcc.v8.i21.5235
 54. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, et al. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;18(6(1)):e000307. DOI:10.1136/bmjgast-2019-00030
 55. Manzillo G, Piccinino F, Surrenti C, et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest.* 1994;24:90-100. DOI:10.1007/BF03258369
 56. Shankar R, Virukalpattigopalratham MP, Singh T. Heptral (Ademetionine) in intrahepatic cholestasis due to chronic non-alcoholic liver disease: subgroup analysis of results of a multicentre observational study in India. *J Clin Experim Hepatol.* 2014;4(S2):s30-8.



Статья поступила в редакцию /
The article received: 13.07.2023

OMNIDOCTOR.RU

Леонид Васильевич Соболев – первый российский диабетолог, или История незамеченного открытия

В.В. Салухов^{✉1}, Ю.Ш. Халимов², С.Б. Шустов¹, А.Е. Коровин^{1,3}, Л.П. Чурилов³

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Леонид Васильевич Соболев – выдающийся патолог, имя которого, безусловно, должно занимать почетное место в плеяде великих ученых России. Однако имя оказалось незаслуженно забытым, а значение работ недооцененным. Этот русский ученый совершил важнейшее открытие – экспериментально доказал, что именно островки Лангерганса в поджелудочной железе секретируют некий гуморальный регулятор, «фактор X», дефицит которого приводит к развитию сахарного диабета. Этот загадочный островковый фактор в 1921 г. из поджелудочной железы собак будет выделен будущим нобелевским лауреатом Фредериком Г. Бантингом и войдет в медицину под названием инсулин. При этом есть все основания полагать, что открытие Ф. Г. Бантинга, повторившего серию экспериментов Леонида Васильевича Соболева, по сути, вторично, что и станет предметом исследования в публикации.

Ключевые слова: Леонид Васильевич Соболев, островки Лангерганса, поджелудочная железа, сахарный диабет, инсулин, Фредерик Г. Бантинг

Для цитирования: Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Коровин А.Е., Чурилов Л.П. Леонид Васильевич Соболев – первый российский диабетолог, или История незамеченного открытия. Терапевтический архив. 2023;95(10):896–902.

DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202436

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Leonid Vasilyevich Sobolev: the first Russian diabetologist, or the History of an unnoticed discovery

Vladimir V. Salukhov^{✉1}, Iurii Sh. Khalimov², Sergey B. Shustov¹, Aleksandr E. Korovin^{1,3}, Leonid P. Churilov³

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Leonid Vasilyevich Sobolev is an outstanding pathologist, whose name definitely should occupy an honorable place in the galaxy of great scientists of Russia. However, his name was undeservedly forgotten, and the role of his work was underestimated. This Russian scientist made the most important discovery: he proved in an experiment that it is the islets of Langerhans in the pancreas that secrete a humoral regulator, "factor X", the deficiency of which leads to diabetes mellitus. This mysterious islet factor will be isolated from the pancreas of dogs in 1921 by the future Nobel laureate Frederick G. Banting and will become part of the medicine as insulin. However, there is every reason to believe that the discovery of F. G. Banting, who repeated a series of experiments by Leonid Vasilyevich Sobolev, is, in fact, secondary, which is the research subject in this paper.

Keywords: Leonid Vasilyevich Sobolev, islets of Langerhans, pancreas, diabetes mellitus, insulin, Frederick G. Banting

For citation: Salukhov VV, Khalimov IuSh, Shustov SB, Korovin AE, Churilov LP. Leonid Vasilyevich Sobolev: the first Russian diabetologist, or the History of an unnoticed discovery. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(10):896–902. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202436

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., нач. Первой каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Халимов Юрий Шавкатович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-7755-7275

Шустов Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф., проф. Первой каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-9075-8274

Коровин Александр Евгеньевич – д-р мед. наук, доц., преподаватель Первой каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», проф. каф. патологии ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0001-5507-6975

Чурилов Леонид Павлович – канд. мед. наук, доц., зав. каф. патологии ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0001-6359-0026

✉ Vladimir V. Salukhov. E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Iurii Sh. Khalimov. ORCID: 0000-0002-7755-7275

Sergey B. Shustov. ORCID: 0000-0002-9075-8274

Aleksandr E. Korovin. ORCID: 0000-0001-5507-6975

Leonid P. Churilov. ORCID: 0000-0001-6359-0026

Леонид Васильевич Соболев родился 27 февраля 1876 г. в российской глубинке, в старинном городке Трубчевске Орловской губернии в семье полицейского офицера (помощника исправника в уездном полицейском управлении). Вскоре после его рождения мать умерла. Подросткового мальчика отдали на воспитание родственникам в городок Карачев, где он начал обучение в Карачевской прогимназии, позже продолжил образование в гимназии Новгород-Северского Черниговской губернии.

После окончания гимназии сын старшего офицера полиции выбрал военно-медицинскую стезю и отправился в столицу. В дальнейшем научная и преподавательская деятельность Леонида Васильевича будет связана с Санкт-Петербургом и Императорской Военно-медицинской академией (ИВМА), куда он поступил в 1893 г. (рис. 1).

Из «Curriculum vitae» – справки об авторе диссертации, мы знаем, что «с 1896 г. Л.В. Соболев занимался нормальной гистологией и, главным образом, патологической анатомией под руководством профессора К.Н. Виноградова. В 1897 г. Л.В. Соболев окончил курс академии со званием "лекаря с отличием" и по конкурсу был оставлен на 3 года при академии для усовершенствования в избранной специальности – патологической анатомии. В 1897 г. за представление конференции академии сочинения: «К вопросу о ретенционных слизистых кистах толстых кишок» был удостоен премии им. профессора Т. Иллинского. Экзамены на степень доктора медицины сдал в 1899/1900 учебном году» [1].

Здесь необходимо подчеркнуть, что Л.В. Соболев в начале адъюнктуры «из практических соображений» занимался еще и в терапевтической клинике профессора В.Н. Сиротинина¹. И это имеет существенное значение в становлении Л.В. Соболева, поскольку вся его постдипломная клиническая подготовка исчерпывалась двухмесячным сроком, ибо он «оставил занятия в клинике, найдя такое совмещение для себя непосильным, и посвятил себя теоретической специальности».

В 1901 г. 25-летний адъюнкт Соболев блестяще защитил диссертацию на степень доктора медицины «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях» [1].

Получив степень доктора медицины, Л.В. Соболев отправляется в двухлетнюю зарубежную командировку. В период стажировки Соболев знакомится с устройством патологических институтов Лейпцига и Берлина, в отчете Конференции академии (Ученый совет академии) он описывает полученный опыт работы и технические новинки, связанные с микроскопией, фотографией, рентгеном, лабораторным делом.

По возвращении на родину в марте 1903 г. Леонид Васильевич в 1904 г. назначен прозектором кафедры патологической анатомии ИВМА, а затем и приват-доцентом (эта должность была внештатной и не подразумевала регулярного жалования). Л.В. Соболев работал по прозекторской части до 1912 г., а преподавал до 1914 г. К этому времени им опубликовано более 25 научных трудов, из которых тематика почти 1/2 публикаций связана с поджелудочной железой (рис. 2).

Однако не только своим блестящим исследованием эндокринной функции поджелудочной железы и патоморфологии сахарного диабета вошел в историю Л.В. Соболев. Именно Леонид Васильевич содействовал появлению в ИВМА замечательного научного дуэта двух молодых ученых – Николая Николаевича Аничкова и Семёна Сергеевича Халатова, осуществивших прорыв в разработке

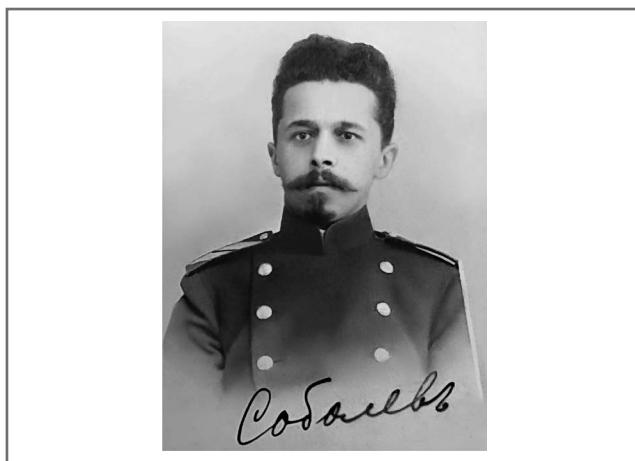


Рис. 1. Леонид Соболев – студент ИВМА (из фондов музея ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», публикуется впервые).

Fig. 1. Leonid Sobolev as a student of the Imperial Military Medical Academy (from the funds of the Museum of the Kirov Military Medical Academy, published for the first time).



Рис. 2. Доктор Леонид Васильевич Соболев, 1912 г. (из фондов музея ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», публикуется впервые).

Fig. 2. Dr. Leonid Vasilyevich Sobolev, 1912 (from the funds of the Museum of the Kirov Military Medical Academy, published for the first time).

проблемы атеросклероза и создавших первую в мире экспериментальную холестериновую модель атеросклероза на кроликах. Согласно протоколам заседаний Конференции с 1907 г. именно приват-доцент Л.В. Соболев осуществлял методическую и теоретическую поддержку данного направления и идейно развивал его [2]. Однако проявившиеся уже в заграничной командировке первые симптомы неизлечимого и тяжелого недуга – рассеянного склероза – заставили великого ученого уже в 38-летнем возрасте написать прошение об отставке в связи с болезнью, которое удовлетворяется, как нам удалось установить, с одновременным пожалованием чина статского советника (весьма высокое звание по Табели о рангах Российской империи, между армейским полковником и генералом).

¹Сейчас Первая кафедра и клиника (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова».

Скончался Леонид Соболев в 1921 г. в обезлюдевшем от разрухи и голода Петрограде.

Обратимся к труду, который увековечил имя Л.В. Соболева в истории, – к его диссертации «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях» (рис. 3) [1].

Важно отметить, что к началу исследования Йозеф фон Меринг и Оскар Минковский (при решающей роли последнего) в 1889 г. уже установили связь между поджелудочной железой и сахарным диабетом (опыты по удалению железы у собаки вызывали резко выраженный сахарный диабет; а пересадка части поджелудочной железы собаки под брюшину нивелировала эту симптоматику). Однако оставалось неясным, какой механизм определяет это явление, ведь с поджелудочной железой связывали прежде всего функции пищеварения. Именно эту проблему и предстояло решить Л.В. Соболеву.

В экспериментальной части ученый формулирует основную научную гипотезу: «Применяя перевязку протока поджелудочной железы, я должен был бы ожидать атрофии ее пищеварительного аппарата, островки же Langerhans'a, если только они представляют собою отличные от пищеварительного аппарата и анатомически, и функционально элементы, должны уцелеть» [1].

Смелое предположение подтвердилось экспериментально. И это стало важнейшим практическим решением проблемы, которая казалась непреодолимой, поскольку никогда прежде экспериментаторы не сталкивались с существованием в одном органе двух дискретных функций – эндокринной и экзокринной. Действительно, если взять обычную поджелудочную железу, то из ее ткани трудно выделить инсулин в чистом виде, поскольку инсулин является белковым соединением, которое в гомогенате железы разрушается пищеварительными ферментами экзокринной части. Но перевязка ее выводного (панкреатического, или вирсунгова) протока, предложенная Л.В. Соболевым, ведет к атрофии экзокринной части поджелудочной железы, а последующее снижение протеазной активности панкреатического секрета позволяет легче выделить необходимый гуморальный фактор.

Итак, Леонид Соболев выполнил операцию, в результате которой из атрофированной железы животного уже можно было извлечь «фактор Х». Необходимо отметить, что молодой ученый применил сложную технику хронического (длительного) эксперимента, подразумевавшую высокий уровень хирургической подготовки. Столь уверенные навыки в экспериментальной хирургии связаны, видимо, с тем, что его обучал признанный мэтр – великий физиолог Иван Петрович Павлов (1849–1936), на что Леонид Васильевич указывает в своей диссертации: «...профессор И.П. Павлов оказал мне любезность, лично прооперировав трех кроликов». Методическую поддержку И.П. Павлова мы видим и в описании Соболевым технических особенностей операции: «В начале, для опытов короткой продолжительности и впоследствии, я ограничивался двойной перевязкой протока, для более длительных опытов я, кроме того, резецировал кусок протока длиной в 1 см, заключенный между двумя лигатурами, так как профессор И.П. Павлов указал мне, что при простой перевязке протока проходимость его обыкновенно восстанавливается и железа затем регенерируется».

Однако подобный экспериментальный подход не мог стать способом для массового производства лекарства, и, понимая это, Л.В. Соболев пошел в своих исследованиях и рекомендациях гораздо дальше. Проведя сравнительные исследования, он констатировал, что у телят масса островков Лангерганса в 5 раз больше, чем в поджелудочной железе взрослого быка. Следовательно, в железе незрелого животного

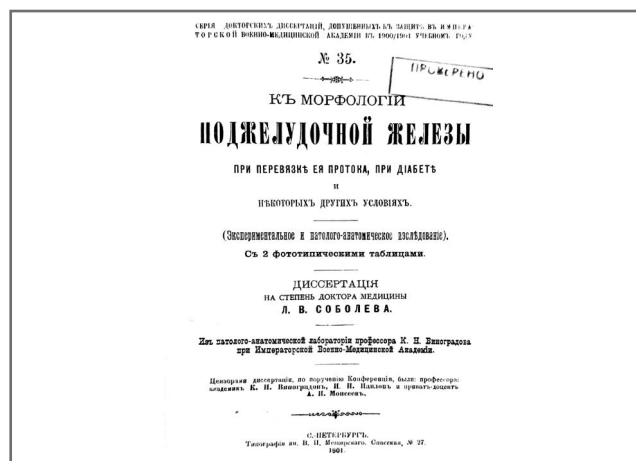


Рис. 3. Титульная страница из оригинального издания диссертации Леонида Васильевича Соболева (из фонда Фундаментальной библиотеки ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»).

Fig. 3. Title page from the original edition of Leonid Vasilevich Sobolev's thesis (from the fund of the Fundamental Library of the Kirov Military Medical Academy).

го, например теленка, много «фактора Х» и мало сока; она – наиболее подходящий естественный источник «фактора Х». При сравнении аутопсийного материала взрослых и погибшего новорожденного ученый показал, что такая закономерность присутствует и у человека. Свою гипотезу Л.В. Соболев доказал экспериментально, перевязав вирсунгов протоки без малого у сотни различных животных и исследуя, как изменились их панкреатические железы через 1, 2, 5 и так далее – до 100 и 200 дней. Эксперименты проводили на кроликах (27 животных), собаках (14 особей), кошках (12 животных), а также быках, телятах, баранах, свиньях и даже птицах.

На заключительном этапе проходили микроскопические исследования, полностью подтвердившие гипотезу Л.В. Соболева, по этому поводу он писал: «Во всех опытах повторяется по существу одно и то же явление, а именно атрофия паренхиматозных элементов железы, за исключением островков Langerhans'a». Далее он отмечает: «Исследование вполне подтвердило первоначальное предположение, что островки как органы внутренней секреции в утробной и в первое время внеутробной жизни будут развиты лучше сравнительно с пищеварительным аппаратом, в котором зародыш не нуждается и который поэтому развивается лишь впоследствии».

В патологоанатомической части диссертации описаны аутопсийные исследования у погибших больных: 18 пациентов без сахарного диабета, со склеротическими изменениями поджелудочной железы разной степени тяжести (например, из-за сифилиса или алкоголизма – как можно полагать с современных позиций – при хроническом панкреатите) и 16 случаев больных сахарным диабетом. Исследовав препараты поджелудочных желез пациентов, клинически не страдавших сахарным диабетом, Л.В. Соболев делает вывод: «Островки Лангерганса нормальны, то есть у недиабетиков являются элементами весьма стойкими по отношению к различным вредным влияниям, во всяком случае, гораздо более стойкими, нежели пищеварительный аппарат железы». Но в отношении больных сахарным диабетом он отмечает закономерные патоморфологические изменения именно со стороны островкового аппарата и пишет: «В моем распоряжении имелись поджелудочные железы от 15 случаев диабета и от одного случая остро протекав-

шей гликозурии». И далее: «При указанной болезни островки как раз являются элементом очень нестойким. В 13 случаях из 15 наблюдалось довольно резкое уменьшение их числа, а иногда доходившее до полного отсутствия их на срезах».

В конечном итоге автор приходит к заключению, что «островки Лангерганса являются элементами отличными анатомически и функционально от пищеварительного аппарата поджелудочной железы. Как показывают опыты с углеводным питанием, с перевязкой протока, эмбриологические и патологоанатомические исследования, функцией островков Лангерганса является регуляция углеводного обмена в организме, с гибелью же островков выпадает эта функция и наступает болезненное состояние – сахарное мочеизнурение».

При этом, понимая практический потенциал своего открытия, связанного с необходимостью получения большого количества вещества, влияющего на углеводный обмен, Соболев делает важнейший вывод: «Ввиду трудности получения в большом количестве ткани желез, в которых сохранились лишь островки, возможно заменить их железами новорожденных животных, например, телят, у которых островки развиты, сравнительно с пищеварительным аппаратом, весьма хорошо, и железа поджелудочная у новорожденных почти не способна к пищеварительной работе, а поэтому можно надеяться, что пищеварительные соки не будут мешать действию островков. Во всяком случае, можно надеяться, что уже недалекому будущему принадлежит решение, удастся ли облегчить страдания диабетиков».

В заключении автор пишет: «Считаю своей обязанностью выразить искреннюю благодарность своему учителю профессору Виноградову за его руководство при получении мною специального образования. Глубокоуважаемому И.П. Павлову – благодарность за его интерес к моей работе и постоянную готовность помочь словами и делами».

Интересно мнение и самого И.П. Павлова, который был назначен Конференцией академии цензором диссертации (научным оппонентом) и отчасти принимал участие в исследованиях. Процитируем его: «...беседуя с Соболевым по поводу его работы, я был поражен массой мыслей и глубокой вдумчивостью в затронутых им вопросах.... Соболев производит на меня впечатление выдающейся личности» [3]. Но мы еще вернемся к роли И.П. Павлова, который, по-видимому, является одной из ключевых фигур в судьбе Л.В. Соболева и его открытия.

Год спустя после защиты диссертации 3 мая 1902 г. Леонид Васильевич на 37 страницах статьи «О нормальной и патологической морфологии внутренней секреции поджелудочной железы. (Значение островков Лангерганса)» (пер. с нем.) опубликовал основные результаты своего исследования в германском медицинском журнале, что сделало его открытие достоянием мировой науки [4].

Важно отметить, что результаты этой работы еще в 1900 г. были доложены им на заседании Общества русских врачей в Санкт-Петербурге и опубликованы в Еженедельнике журнала «Практическая медицина» за 1900 г. и одновременно, правда, в очень кратком, на 1,5 страницах, изложении появились в заграничной печати [5].

Значение приоритетной публикации 1902 г. чрезвычайно велико, ведь Л.В. Соболев изложил в ней решение сразу четырех задач: связал антидиабетическую функцию с островками Лангерганса, а сахарный диабет – с их поражением, нашел, что «фактор Х», регулирующий углеводный обмен, лучше получать из атрофированной путем перевязки *in vivo* выводного протока поджелудочной железы у взрослых животных и указал путь производства «фактора Х» от интактных поджелудочных желез новорожденных телят.

Таким образом, Соболев вплотную подошел к открытию инсулина, но все эти блестящие находки лишь 20 лет спустя были реализованы на практике канадскими исследователями Ф. Бантингом и Чарльзом Г. Бестом, хотя и без ссылки на Соболева.

Впрочем, возможно, канадские ученые попросту не знали о диссертации/статье Соболева и независимо от него пришли к тем же решениям?

В соответствии с «официальной историографией» [6] 30 октября 1920 г. канадский хирург Ф. Бантинг, подрабатывавший ассистентом профессора в медицинской школе университета Западного Онтария, готовясь к лекции о поджелудочной железе, наткнулся на статью Мозеса Бэррона, опубликованную в 1920 г. в англоязычном журнале «Surgery, Gynecology & Obstetrics» [7]. В статье описан клинический случай: у больного забился камнями панкреатический проток, в результате чего поджелудочная железа атрофировалась, но диабет почему-то не развился. Прочитав статью, Бантинг лег спать, но среди ночи он проснулся с мыслью о том, как получить «антидиабетическое начало»: «*Diabetes. Ligate pancreatic ducts of dog. Keep dogs alive till acini degenerate leaving Islets. Try to isolate the internal secretion of these to relieve glycosuria.*» («Перевязать панкреатический проток у собаки. Оставить ее в живых, пока не атрофируется железа, останутся островки. Постараться извлечь их секрет, чтобы избавиться от гликозурии»). Удивительным образом эта ночная записка сохранилась, демонстрируя, насколько далек от проблемы на тот момент был Бантинг, сделавший две грамматические ошибки в специальных терминах [8].

Именно с этой «новой идеей» Ф. Бантинг в дальнейшем обратился к одному из ведущих специалистов в физиологии углеводного обмена – своему будущему сонобелиату Джону Маклеоду, чем инициировал все последующие события, приведшие к открытию и выделению инсулина [9].

Все дело в том, что сам М. Бэррон (1883–1974), натолкнувший Бантинга своей публикацией на идею, которая так напоминает методологический подход Соболева, изложил в статье весьма подробный обзор литературы по поводу представленного клинического случая. Он ссылается на источник №44 (вышеописанную «приоритетную» статью Л.В. Соболева) и при этом не удовлетворяется его коротким упоминанием: «*Ssobolew (44) перевязывал панкреатические протоки у кроликов, кошек и собак. Он обнаружил атрофию с начинающимся склерозом. На пятой неделе выявлялось очень мало очагов паренхимы, весь орган был замещен соединительной тканью. Однако островки [Лангерганса] в строении соединительной ткани остались неизменными. Через 10 недель произошло уменьшение соединительной ткани и начали появляться жировые клетки. Примерно через 15 недель паренхима почти не определялась и происходило значительное замещение жиром. Островки, однако, сохранялись интактными. В отличие от результатов, возникающих после экстирпации железы, исследования крови и мочи не показали ни гипергликемии, ни глюкозурии ни на одном из этапов этих экспериментов. Автор приходит к выводу, что лигирование панкреатического протока приводит к медленной прогрессирующей атрофии паренхимы с замещением соединительной тканью, пока практически не лишается ацинарной структуры, но островки остаются интактными. Автор, таким образом, убежден, что островки [Лангерганса] контролируют углеводный обмен, поскольку эти животные выглядели совершенно нормальными, пока островки оставались сохраненными для производства внутренней секреции; глубокие изменения в железистой части поджелудочной железы не оказали ни малейшего влияния на усвоение сахара».*

Итак, трудно назвать «озарением» идею, столь подробно изложенную в статье М. Бэррона, которую Бантинг изучил накануне. Именно это в 1949 г. академик В.Г. Баранов подчеркивает в своей работе «К истории открытия инсулина»: «Но если мы сопоставим путь Бантинга и Беста в получении инсулина и методы, описанные Соболевым, мы увидим их чрезвычайное сходство, вернее, тождество» [10].

Первая публикация Ф. Бантинга и соавт. содержит 11 ссылок, но ни одной из них на Л.В. Соболева, методом которого они воспользовались [11]. И в дальнейшем Ф. Бантинг в нобелевской лекции, прочитанной в Стокгольме в 1925 г., не упомянул имени Л.В. Соболева, хотя подробно остановился на вышеизложенной истории рождения у него передовой идеи об экспериментальной перевязке панкреатического протока, возникшей после прочтения статьи М. Бэррона [12].

Мы обнаруживаем первую ссылку на Л.В. Соболева у группы канадских открывателей инсулина, а именно у Дж. Маклеода, лишь в 1928 г. [13]. Именно Дж. Маклеод оказался более добросовестным ученым и в 1925 г. в своей нобелевской лекции в обзоре исследований, предшествующих открытию инсулина, указал работу Соболева, однако весьма странно интерпретировал ее главный результат, который, по его мнению, заключался лишь в том, что «...дегенеративные изменения, которые следуют за перевязкой протоков, влияют на клетки ацинусов гораздо заметнее, чем на клетки островков Лангерганса». При этом Маклеод обходит молчанием предложение Соболева применять препарат из островковой части поджелудочной железы телят у больных сахарным диабетом, как и его патологоанатомические находки [6].

Но, возможно, именно это упоминание в нобелевской лекции Дж. Маклеода и спасло от полного забвения гений Л.В. Соболева. Долгое время прочно забытый как в России, так и за рубежом Л.В. Соболев был возвращен в круг исследователей вопросов диабетологии не отечественными, а немецким ученым фармакологом и эндокринологом Паулем Тренделенбургом (1884–1931), подчеркнувшим заслуги Соболева в своей монографии 1929 г. «Гормоны. Их физиология и фармакология». Тщательный анализ истории открытия инсулина заставил Тренделенбурга признать, что все основные положения работы Ф. Бантинга за 20 лет до этого были сформулированы Л.В. Соболевым.

Вместе с тем крупнейший канадский историк медицины Джон У.М. Блисс (1941–2017), автор капитального исследования истории открытия и выделения инсулина, совсем не упоминает о нашем соотечественнике, хотя подробно пишет о других ученых, претендующих на открытие инсулина. Что касается связи между сахарным диабетом и поражением островков Лангерганса, то эту идею, как сообщает Дж. Блисс, «впервые» высказал в своей статье в 1901 г. Юджин Л. Опи, работавший в университете Джонса Хопкинса. Но это, как мы знаем, произошло через год после первой публикации Л.В. Соболева в России, и к тому же работа Ю. Опи, в отличие от исследования Соболева, только патологоанатомическая, без экспериментальной части [14].

По-видимому, с этим был согласен выдающийся американский хирург, описавший впервые триаду признаков инсулиномы, Аллен О. Уиппл (1881–1963), который в статье 1952 г. вышеупомянутую публикацию Ю. Опи про гиалиноз островков Лангерганса при сахарном диабете вообще не приводит. И это вполне понятно, ведь Ю. Опи метода выделения гормона не предлагал и экспериментальной хирургией железы не занимался. При этом А. Уиппл, кажется, первым в англоязычном мире по достоинству оценил приоритет Л.В. Соболева и после анализа исследований, пред-

шествующих открытию инсулина, назвал вклад русского ученого наиболее существенным [15].

В соответствии со сложившейся печальной традицией и поныне в современной западной литературе, посвященной открытию инсулина, труды Л.В. Соболева не упоминаются. В 2021 г. в авторитетнейшем американском журнале «Diabetology», один из номеров которого был целиком посвящен столетию открытия инсулина, статья главного редактора Салли М. Маршалл, увы, снова не подразумевала справедливого цитирования работы Соболева [16].

Напрашивается вопрос, почему Л.В. Соболев сам – первым в мире – не выделил инсулин из поджелудочной железы телят, как он сам же и предлагал, для спасения жизни больных диабетом?

Помешала болезнь? Но, несмотря на рассеянный склероз, он с успехом преподавал и успешно занимался научной работой в ИВМА еще 13 лет, до Первой мировой войны, что отражено в его статьях, посвященных не только поджелудочной железе, но и другим научным проблемам. Скорее всего, главную роль в том, что Л.В. Соболев не развивал прикладную сторону своих исследований, сыграли другие обстоятельства.

Отечественные исследователи научного наследия Соболева Д.М. Российский, Л.С. Саямон, В.Г. Баранов, Л.А. Сорокина, Р.А. Копаладзе, М.Б. Ахманов высказывали гипотезы, что для выделения инсулина в первом десятилетии XX в. были недостаточно развиты технологии лабораторного мониторинга гликемии (до разработки метода Ивара Банга в 1913 г. для этого требовался большой объем крови), а также фокусировались на противоречиях новой внутрисекреторной идеологии Соболева с теорией нервизма Клода Бернара, которую разделяла патофизиологическая элита того времени в России и других странах. Однако и по снижению глюкозурии при введении панкреатического экстракта подопытным собакам фиксировали некоторый успех в 1906 г. берлинский врач Георг Л. Зельцер (1870–1949) и в 1912 г. американский физиолог Эрнест Л. Скотт (1877–1966) [13], а сам факт состоявшейся защиты диссертации Соболевым на степень доктора медицины доказывает признание его исследования профессурой ИВМА.

Наиболее убедительной нам представляется другая версия событий. По-видимому, при выполнении своей диссертационной работы Л.В. Соболев, в отличие от Ф. Бантинга, не ставил себе задачу создать лекарство, а занимался решением фундаментальной проблемы – изучением функции островков Лангерганса и их участия в регулировании углеводного обмена. Как уже говорилось, весь его врачебный опыт основывался на двухмесячном курсе в терапевтической клинике, и за этот короткий период замкнутый, погруженный в себя Соболев не успел приобрести менталитета клинициста, который, подвергаясь давлению со стороны пациентов, всегда ищет средство для облегчения их страданий. Л.В. Соболев занимался экспериментальной и описательной патологией в тиши научной лаборатории, обладая психологией и системой ценностей исследователя, для которого истина важнее пользы. А в практической медицине важная категория – именно польза для больного. Эту ситуацию, по-видимому, мог спасти научный дуэт с мотивированным клиницистом-практиком, но, к сожалению, отчего-то такой дуэт не сложился, и Л.В. Соболев предпочел представить эту работу другим.

И, наконец, почему великий И.П. Павлов, имевший о нем столь лестное мнение, не побудил талантливого ученого довести работу до логического конца, до создания цельного лекарственного средства?

Представляется, что именно И.П. Павлову выпала особая роль подвести черту в этой истории. В 1935 г. Ф. Бантинг побывал в Советской России на XV Международном физиологическом конгрессе, который проходил в Ленинграде под патронажем на тот момент уже патриарха мировой физиологии И.П. Павлова, нобелевского лауреата (1904 г.) и академика [17]. При этом Фредерик Бантинг в течение двух недель гостил у Павлова в Колтушах под Ленинградом (рис. 4).

Важно отметить, что Бантинг буквально боготворил Павлова не только за его научные достижения, он был очарован и его личными качествами. В 1936 г. после смерти И.П. Павлова Бантинг опубликовал статью в журнале «American Journal of Psychiatry» (Vol. 92), из которой очевидно, что их отношения были чем-то большим, чем встреча коллег на медицинском конгрессе. Бантинг пишет, что И.П. Павлов был настоящим источником вдохновения для него как в научной карьере, так и в жизни [18].

Здесь мы переходим в абсолютно гипотетическую плоскость обсуждения. И.П. Павлов на момент встречи с Бантингом был одним из самых авторитетных специалистов в экспериментальной медицине, который, безусловно, с интересом следил за главными событиями в этой области. Не вызывает никаких сомнений, что академик Павлов был хорошо осведомлен о серии экспериментальных работ канадских исследователей, приведших к открытию и выделению инсулина из поджелудочной железы собак, поскольку это событие чрезвычайно широко освещалось в научном сообществе и в мире. Вместе с тем именно Павлов принял непосредственное участие в исследовании Соболева, не только прооперировав несколько животных, но и выступив цензором диссертации, досконально изучившим содержание той работы. Таким образом, с Бантингом в Ленинграде в 1935 г. встретился эксперт экстра-класса, который не мог не сознавать первичность основных методологических подходов Соболева и их тождественность у канадских ученых. Давайте представим, мог ли не состояться разговор двух экспериментаторов, касающийся нюансов открытия инсулина, за две с небольшим недели тесного и неформального общения? Едва ли! Мог ли Павлов избежать упоминания работы Соболева при таком обсуждении, особенно если учесть его научную принципиальность и необычайное расположение к нему Бантинга? Едва ли! Но никаких воспоминаний двух нобелевских лауреатов о подобном разговоре обнаружить не удалось, и, случись эта дискуссия, будем объективны, даже у Павлова не получилось бы подтолкнуть Бантинга к осмыслению роли Соболева в открытии инсулина. Ведь научный приоритет – вопрос чрезвычайно серьезный и болезненный, который зиждется не только на признании трудов, но и на исключительном самолюбии исследователя. Не случайно было столько скандалов между Бантингом и Маклеодом, а после их смерти так «гипертрофировалась» роль Беста в этом открытии.

Сегодня, спустя более чем столетие после открытия инсулина, Леонид Васильевич Соболев во многом остается для нас фигурой трагической и загадочной.

Мы хорошо представляем себе научный масштаб этой личности и силу интеллекта ученого, который стал участником двух главных событий в медицинской науке начала XX в. – открытия инсулина и роли холестерина в атерогенезе. Однако, совершив свое эпохальное, как выразился Л.С. Саламон, «почти открытие» инсулина, он оказался не признан не только современниками, но и последующими поколениями ученых как на западе, так и, в определенной степени, у себя на Родине. Даже в нашей стране его имя не носят медицинские университеты или кафедры, профессиональные сообщества или улицы городов.

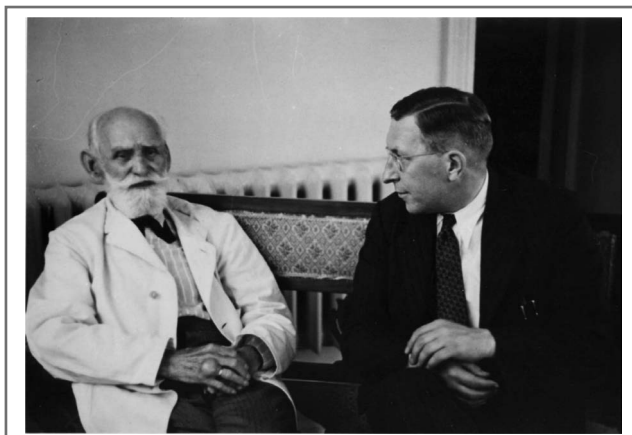


Рис. 4. Академик Иван Петрович Павлов и Фредерик Г. Бантинг, 28 июня 1935 г.

Fig. 4. Academician Ivan Petrovich Pavlov and Frederick G. Banting, 28 June 1935.

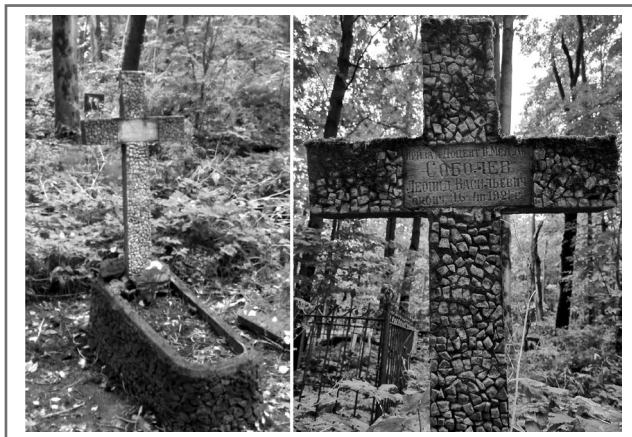


Рис. 5. Вновь обретенная могила доктора Леонида Васильевича Соболева на Смоленском православном кладбище Санкт-Петербурга (публикуется впервые).

Fig. 5. The restored grave of Dr. Leonid Vasilyevich Sobolev at the Smolenskoe Orthodox Cemetery in St. Petersburg (published for the first time).

В архивах ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» сведений о приват-доценте Соболеве чрезвычайно мало – это отчеты о зарубежных командировках, его обращения к Конференции академии, публикации и несколько фотографий.

При этом нам ничего не известно о его личной жизни, семье, друзьях, увлечениях. До недавнего времени мы даже не знали точную дату его смерти, которая пришлось на период лихолетья Гражданской войны, как предполагалось, это произошло между 1919 и 1921 гг. Однако судьба, которая была с Соболевым не всегда милосердна, напоследок, спустя век после смерти ученого, сделала щедрый подарок. Судите сами...

Во всех биографических очерках о Л.В. Соболеве местом захоронения указывалось Смоленское православное кладбище Санкт-Петербурга. Однако сама могила считалась утраченной. Действительно, каждый, кто ходил по кладбищенским дорожкам старой части Смоленского кладбища, видел, сколь часто на крестах и памятниках отсутствуют металлические накладные таблички с фамилиями усопших. Но Л.В. Соболева, скончавшегося в клинике нервных болезней академии, судя по всему, погребли за счет взносов

коллеги или казны Военно-медицинской академии, поэтому надпись не сделали на табличке, а ради экономии выгравировали на скромном кресте при бетонной раковине. Другим «благоприятным» фактором, позволившим сохраниться месту захоронения Л.В. Соболева, стало указание на кресте его должности – «приват-доцент В.Мед.Ака.». Именно это обстоятельство обеспечило учет могилы Соболева в списке значимых исторических захоронений Смоленского православного кладбища, который и позволил одному из авторов статьи, В.В. Салухову, после длительных поисков в августе 2022 г. обнаружить место захоронения Леонида Васильевича (рис. 5).

Теперь мы точно знаем, что дата смерти Леонида Васильевича Соболева – 16 марта 1921 г. Но подобно тому, как рукописи не горят, так и гении не должны оставаться в неизвестности. Наш соотечественник, ученый масштаба нобелевского лауреата – Л.В. Соболев, ставший первым российским диабетологом, безусловно, заслуживает преклонения как исследователь, впервые связавший эндокринную функцию поджелудочной железы с островками Лангерганса и доказавший развитие сахарного диабета при их патологии. Как ученый, указавший путь получения инсулина. Как идейный вдохновитель создания холестериновой модели атеросклероза. Как неоцененный гений, на могилу которого следует приводить молодых людей, избравших тернистый путь медицины.

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. Вклад авторов А.Е. Коровина и Л.П. Чурилова поддержан грантом Правительства РФ №075-15-2022-1110.

Funding source. Aleksandr E. Korovin and Leonid P. Churilov supported by grant of the Government of the Russian Federation No. 075-15-2022-1110.

Список сокращений

ИВМА – Императорская Военно-медицинская академия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Соболев Л.В. К морфологии поджелудочной железы. Общ. ред. и вступ. статья проф. Д.М. Росийского. [М.]: Медгиз, 1950 [Sobolev LV. K morfologii podzheľudochnoi zhelezy. Obshch. red. i vstup. stat'ia prof. D.M. Rossiiskogo. [Moscow]: Medgiz, 1950 (in Russian)].
2. Салухов В.В., Минаков А.А., Коровин А.Е., и др. Роль Леонида Васильевича Соболева – первооткрывателя инсулина, в изучении атеросклероза в России. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2022;17(3):1522-31 [Salukhov VV, Minakov AA, Korovin AE, et al. The role of Leonid V. Sobolev, the discoverer of insulin, in the study of atherosclerosis in Russia. *Health – the base of human potential: problems and ways to solve them*. 2022;17(3):1522-31 (in Russian)].
3. Квасов Д.Г., Федорова-Грот А.К. Физиологическая школа И.П. Павлова: портреты и характеристики сотрудников и учеников. Л.: Наука, 1967 [Kvasov DG, Fedorova-Grot AK. Fiziologicheskaja shkola IP Pavlova: portrety i kharakteristiki sotrudnikov i uchenikov. Leningrad: Nauka, 1967 (in Russian)].
4. Ssobolew LW. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*. 1902;168:91-128.
5. Ssobolew LW. Über die Morphologie der Bauchspeicheldrüse während der Unterbindung ihres Ganges, bei Diabetes und einigen anderen Erkrankungen. *Centralblatt f allg Path u path Anat*. 1900; Bd. XI, S. 202 (Vorl. Mitteil.).
6. Bliss M. The discovery of insulin. Chicago: University of Chicago Press, Toronto: Univ. Press – McClelland & Stewart Ltd., 1982.
7. Barron M. The Relation of the Islets of Langerhans to Diabetes with Special Reference to Cases of Pancreatic Lithiasis. *Surg Gynecol & Obstet*. 1920;31(5):437-48.
8. Note by FG Bunting dated Oct 31/20 from loose leaf notebook 1920/21. Available at: <https://insulin.library.utoronto.ca/islandora/object/insulin%3AN10002>. Accessed: 09.11.2023.
9. Ахманов М.С. Леонид Васильевич Соболев, 1876–1919: непризнанный гений. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2014;9(2):888-902 [Akhamanov MS. Leonid Vasil'evich Sobolev, 1876–1919: an unrewarded genius. *Health – the base of human potential: problems and ways to solve them*. 2014;9(2):888-902 (in Russian)].
10. Баранов В.Г. К истории открытия инсулина. *Клиническая медицина*. 1949;27(4):21-3 [Baranov VG. K istorii otkrytiia insulina. *Klinicheskaja Meditsina*. 1949;27(4):21-3 (in Russian)].
11. Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *Can Med Assoc J*. 1922;12(3):141-6.
12. Nobel Lecture by Frederick G. Banting. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/banting/lecture/>. Accessed: 09.11.2023.
13. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Ахманов М.С. Очерки истории медицины. Биографические эссе. М.: Умный доктор, 2018 [Churilov LP, Stroev IuI, Akhmanov MS. Ocherki istorii meditsiny. Biograficheskie esse. Moscow: Umnyi doktor, 2018 (in Russian)].
14. Opie EL. On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islets of Langerhans and to diabetes mellitus. *J Exp Med*. 1901;5(4):397-428. DOI:10.1084/jem.5.4.397
15. Whipple AO. Islet cell tumors of the pancreas. *Can Med Assoc J*. 1952;66(4):334-42.
16. Marshall SM. Celebrating 100 years of insulin. *Diabetologia*. 2021;64(5):944-6. DOI:10.1007/s00125-021-05417-3
17. Kinloch N. On Banting, Pavlov and Rabbit Holes. Available at: <https://bantinghouseshs.ca/2022/05/25/on-banting-pavlov-and-rabbit-holes/>. Accessed: 26.02.2023.
18. Banting FG. Ivan Petrovitch Pavlov (1849–1936). *Am J Psychiatry*. 1936;92(6):1481-4. DOI:10.1176/ajp.92.6.1481

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.09.2023



OMNIDOCTOR.RU