

CONSILIUM MEDICUM

Том 26, №12, 2024

VOL. 26, No. 12, 2024

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

COMORBIDITY IN INTERNAL MEDICINE

Эффективность дистанционного контроля международного нормализованного отношения у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца

Редкий случай дыхательной недостаточности у пациентки с болезнью Рандю–Ослера–Вебера

Паранеопластический лимбический энцефалит при мелкоклеточном раке легких

Динамика концентрации мочевой кислоты на фоне раннего применения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Использование пероральных сахароснижающих препаратов и долгосрочный риск развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 26, №12, 2024

consilium.orscience.ru

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2024, том 26, №12

Насонов Евгений Львович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой,
Москва, Россия

Яхно Николай Николаевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Авдеев Сергей Николаевич,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Научно-
исследовательский институт пульмонологии,
Москва, Россия

Мартынов Анатолий Иванович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российский университет медицины,
Москва, Россия

Маев Игорь Вениаминович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российский университет медицины,
Москва, Россия

Ткачева Ольга Николаевна,

д.м.н., профессор, Российский
геронтологический научно-клинический центр,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 36 500 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2024 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научные редакторы:

Юлия Астраханцева, Мария Зубова,
Татьяна Башарина

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

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



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 26, NO. 12, 2024

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2024, Volume 26, No. 12

Evgenii L. Nasonov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Nikolai N. Iakhno,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Sergei N. Avdeev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

Anatolii I. Martynov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Igor V. Maev,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Olga N. Tkacheva,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 36 500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2024.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House: Boris Filimonov

Science Editors:

Yulia Astrakhantseva, Maria Zubova, Tatiana Basharina

Literary editor-proofreader:

Mariia Manziuk

Design and Layout: Sergey Sirotnin

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор (Москва)
Кузнецова И.В., профессор (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор (Москва)
Прилепская В.Н., профессор (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор (Москва)
Ильина Н.И., профессор (Москва)
Феденко Е.С., профессор (Москва)
Фомина Д.С., доцент (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор (Самара)
Верткин А.Л., профессор (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор (Москва)
Козловская Н.Л., профессор (Москва)
Леонова М.В., профессор (Москва)
Морозова Т.Е., профессор (Москва)
Сыркин А.Л., профессор (Москва)
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор (Москва)
Трухан Д.И., профессор (Омск)
Ших Е.В., профессор (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., доцент (Москва)
Бордин Д.С., профессор (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор (Москва)
Минушкин О.Н., профессор (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, (Москва)
Парфенов А.И., профессор (Москва)
Пиманов С.И., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В. профессор (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Лазебник Л.Б., профессор (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г. (Москва)
Жучков М.В. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Тамразова О.Б., профессор (Москва)
Халдин А.А., профессор (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Андреев Д.А., профессор (Москва)
Аронов Д.М., профессор (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)

Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)
Жиров И.В., профессор (Москва)
Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор (Москва)
Терещенко С.Н., профессор (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Синицын В.Е., профессор (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор (Москва)
Воробьева О.В., профессор (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)
Дамулин И.В., профессор (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)
Левин О.С., профессор (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Федин А.И., профессор (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

Блохин Б.М., профессор (Москва)
Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)
Шифман Е.М., профессор (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., доцент (Москва)
Лысенко Л.В., профессор (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
Колядина И.В., профессор (Москва)
Огнерубов Н.А., профессор (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор (Москва)
Секачева М.И., профессор (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор (Санкт-Петербург)
Косяков С.Я., профессор (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Лопатин А.С., профессор (Москва)
Морозова С.В., профессор (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор (Москва)
Рязанцев С.В., профессор (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор (Москва)

ПЕДИАТРИЯ

Геппе Н.А., профессор (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)
Гусева Н.Б., профессор (Москва)
Жолобова Е.С., профессор (Москва)
Морозов Д.А., профессор (Москва)
Османов И.М., профессор (Москва)
Яцкы С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)
Белевский А.С., профессор (Москва)
Визель А.А., профессор (Казань)
Зайцев А.А., профессор (Москва)
Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)
Курбачева О.М., профессор (Москва)
Синопальников А.И., профессор (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор (Москва)
Загребнева А.И., доцент (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор (Москва)
Шостак Н.А., профессор (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор (Москва)
Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)
Семитко С.П., профессор (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)
Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Забиров К.И., профессор (Москва)
Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Мишин В.Ю., профессор (Москва)
Степанян И.Э., профессор (Москва)
Шмелев Е.И., профессор (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор (Москва)
Дибиров М.Д., профессор (Москва)
Золотухин И.А., профессор (Москва)
Стойко Ю.М., профессор (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор (Москва)
Демидова И.Ю., профессор (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Daria S. Fomina, MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii N. Andreev, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Zhirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazantsev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alena I. Zagrebneva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigorii G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Некоторые молекулярно-генетические детерминанты преждевременного старения женщины

Е.В. Кудрявцева, Д.А. Березина, Д.О. Корнилов, В.М. Симарзина, М.А. Тряпицын, А.А. Бехтер, В.В. Ковалев, Д.Л. Зорников 809

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Использование пероральных сахароснижающих препаратов и долгосрочный риск развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы

С.Н. Волков, Р.К. Михеев, О.Р. Григорян, В.И. Терещенко, В.С. Степанченко, Е.Н. Андреева 815

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Исследование RUSS-AGE: маркеры углеводного обмена и их динамика в разных возрастных группах здоровой популяции РФ

А.К. Ильющенко, А.Е. Веряскина, Л.В. Мачехина, А.А. Мельницкая, О.Н. Ткачева, А.А. Тяжельников, В.С. Полунин, А.В. Юмукян, И.Д. Стражеско 820

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Динамический мониторинг клинических исходов у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа по данным повторного обследования в мобильном лечебно-профилактическом модуле Диамобиль

О.К. Викулова, А.В. Железнякова, Д.В. Кутакова, М.А. Старцева, М.А. Исаков, А.А. Серков, А.П. Першина-Милютин, Н.П. Трубицына, Е.М. Мацюк, Н.Б. Смирнова, А.А. Толкачева, К.В. Сорокина, З.А. Кули-Заде, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева 827

ОБЗОР

Нутритивная поддержка как способ коррективы иммунного ответа организма: экспериментальные данные и клинические исследования

А.А. Махова, Т.А. Федорова, Е.В. Ших 837

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность применения инновационного средства гигиены полости рта у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа в регуляции аппетита и пищевых предпочтений

Ф.Х. Дзгоева, Е.А. Картон, И.Г. Островская, Е.А. Шестакова, А.В. Анохина, М.В. Шестакова 846

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность дистанционного контроля международного нормализованного отношения у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца, с помощью системы CoaguChek® INRange с модулем дистанционной передачи данных в реальной клинической практике

С.И. Проваторов, А.К. Осокина, А.М. Щинова, Т.Ю. Барабанова, И.И. Шестова, Е.Н. Мельникова 851

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Динамика концентрации мочевой кислоты на фоне раннего применения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Л.Х. Сариева, А.Е. Посакалова, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко 858

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Ретроспективный анализ причин увеитов у пациентов офтальмологического отделения многопрофильной клиники: место гиперурикемии

Е.И. Дедов, Р.Н. Объедков, А.В. Модестова, И.Г. Никитин 864

ОБЗОР

Использование плейотропных эффектов некоторых гастроэнтерологических препаратов при лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и заболеваниями сердечно-сосудистой системы

И.А. Комиссаренко, С.В. Левченко 868

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Рентгенэндоваскулярная эмболизация в лечении пациентов с закрытой травмой живота

К.В. Сталева, П.А. Ярцев, Б.Т. Цулеискири, Ю.С. Тетерин, М.С. Жигалова, Н.В. Шаврина, М.М. Рогаль, С.В. Новиков 875

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Паранеопластический лимбический энцефалит при мелкоклеточном раке легких: клинический случай

Н.А. Огнерубов, О.О. Мирсалимова, М.А. Земур 879

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Редкий случай дыхательной недостаточности у пациентки с болезнью Рандю–Ослера–Вебера

В.И. Подзолков, А.Е. Покровская, В.С. Иванова, К.Е. Крылова, П.В. Лучкина, Ф.Е. Мурзаханова, Д.Д. Герасимова, И.Д. Медведев 886

Contents

Some molecular-genetic determinants of premature aging in women	ORIGINAL ARTICLE
Elena V. Kudryavtseva, Dinara A. Berezina, Daniil O. Kornilov, Veronika M. Simarzina, Mikhail A. Tryapitsyn, Aleksey A. Bekhter, Vladislav V. Kovalev, Danila L. Zornikov	809
Oral glucose-lowering drugs and long-term risk of benign prostatic hyperplasia	ORIGINAL ARTICLE
Stanislav N. Volkov, Robert K. Mikheev, Olga R. Grigoryan, Vitaliy I. Tereshchenko, Vladimir S. Stepanchenko, Elena N. Andreeva	815
RUSS-AGE study: Markers of carbohydrate metabolism and their time course in different age groups of a healthy population of the Russian Federation	ORIGINAL ARTICLE
Anna K. Ilyushchenko, Arina E. Veriaskina, Lubov V. Matchekhina, Aleksandra A. Melnitskaia, Olga N. Tkacheva, Andrey A. Tyazhelnikov, Valeriy S. Polunin, Alexander V. Iumukian, Irina D. Strazhesko	820
Follow up of clinical outcomes in type 1 diabetic patients according to the results of dynamic examination in the mobile center "Diamobil"	ORIGINAL ARTICLE
Olga K. Vikulova, Anna V. Zheleznyakova, Daria V. Kutakova, Maria A. Startseva, Mikhail A. Isakov, Aleksey A. Serkov, Anastasiia P. Pershina-Miliutina, Natalia P. Trubitsyna, Elizaveta M. Matsiuk, Natalia B. Smirnova, Anna A. Tolkacheva, Kliya V. Sorokina, Zubeyda A. Kuli-Zade, Marina V. Shestakova, Natalya G. Mokrysheva	827
Nutritional support as a way to adjust the body's immune response: Experimental data and clinical studies	REVIEW
Anna A. Makhova, Tatiana A. Fedorova, Evgenia V. Shikh	837
Effectiveness of an innovative oral hygiene product in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus in regulating appetite and food preferences	ORIGINAL ARTICLE
Fatima Kh. Dzgoeva, Elena A. Karton, Irina G. Ostrovskaya, Ekaterina A. Shestakova, Anastasiia V. Anokhina, Marina V. Shestakova	846
Real-world effectiveness of remote monitoring of the international normalized ratio in patients undergoing heart valve replacement using the CoaguChek® INRange system with a remote data transmission module	ORIGINAL ARTICLE
Sergei I. Provatorov, Anna K. Osokina, Aleksandra M. Shchinova, Tatiana Iu. Barabanova, Irina I. Shestova, Elena N. Mel'nikova	851
Dynamics of uric acid concentration against the background of early dapagliflozin use in patients with acute decompensation of heart failure	ORIGINAL ARTICLE
Laura H. Sarieva, Anastasiya E. Poskagalova, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko	858
Retrospective analysis of the causes of uveitis in patients of the ophthalmology department of a multidisciplinary clinic: the place of hyperuricemia	ORIGINAL ARTICLE
Evgeny I. Dedov, Ruslan N. Obedkov, Anna V. Modestova, Igor G. Nikitin	864
The use of pleiotropic effects of some gastroenterological drugs in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases	REVIEW
Irina A. Komissarenko, Svetlana V. Levchenko	868
Endovascular embolization in the treatment of patients with closed abdominal trauma	ORIGINAL ARTICLE
Ksenia V. Staleva, Petr A. Yartsev, Bakur T. Tsuleiskiri, Yurii S. Teterin, Mariya S. Zhigalova, Natalya V. Shavrina, Mikhail M. Rogal, Sergey V. Novikov	875
Paraneoplastic limbic encephalitis in a patient with small cell lung cancer. Case report	CASE REPORT
Nikolai A. Ognerubov, Olga O. Mirsalimova, Mikhail A. Zemur	879
An unusual case of respiratory failure in a patient with Randu–Osler–Weber disease	CASE REPORT
Valery I. Podzolkov, Anna E. Pokrovskaya, Victoria S. Ivanova, Kseniya E. Krylova, Polina V. Luchkina, Fatima E. Murzakhanova, Darya D. Gerasimova, Ivan D. Medvedev	886

Некоторые молекулярно-генетические детерминанты преждевременного старения женщины

Е.В. Кудрявцева^{✉1,2}, Д.А. Березина¹, Д.О. Корнилов¹, В.М. Симарзина¹, М.А. Тряпицын¹, А.А. Бехтер¹, В.В. Ковалев², Д.Л. Зорников¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГАУ ДПО «Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б. Блохина» Минздрава Свердловской области, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Обоснование. Ускоренное биологическое старение связано с возрастными заболеваниями и повышенным риском смерти. Важным фактором в этом процессе может быть генетическая предрасположенность.

Цель. Определить значение генетических полиморфизмов генов *VDR* и *COL1A1* при ускоренном темпе старения.

Материалы и методы. В исследование включены 100 женщин в возрасте 20–35 лет, разделенных на группы с ускоренным (группа 1) и нормальным/замедленным (группа 2) темпом старения. Биологический возраст оценивался с использованием формулы В.П. Войтенко. Были проанализированы генетические полиморфизмы: *VDR* 283 A>G (BsmI), *VDR* 2 A>G (FokI), *COL1A1* 1546 G>T, *COL1A1* -1997 C>A.

Результаты. Полиморфизм *VDR* 283 A>G (AA) оказался связан с ускоренным старением, встречаясь чаще в группе 1 (18% против 4% в группе 2, $p=0,025$). Полиморфизм *COL1A1* -1997 C>A чаще выявлен в группе 2 (76% против 56% в группе 1, $p=0,035$). Мультифакторная модель показала сочетания полиморфизмов, предсказывающие ускоренное или замедленное старение с точностью 0,72.

Заключение. Генетическая предрасположенность играет значимую роль в ускоренном старении. Анализ полиморфизмов *VDR* и *COL1A1* помогает выявить риск преждевременного старения и может служить основой для дальнейших исследований и разработки новых подходов к профилактике возрастных заболеваний.

Ключевые слова: старение, генетическая предрасположенность, анти-эйджинг, биологический возраст, витамин D

Для цитирования: Кудрявцева Е.В., Березина Д.А., Корнилов Д.О., Симарзина В.М., Тряпицын М.А., Бехтер А.А., Ковалев В.В., Зорников Д.Л. Некоторые молекулярно-генетические детерминанты преждевременного старения женщины. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):809–814. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.202970

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Some molecular-genetic determinants of premature aging in women

Elena V. Kudryavtseva^{✉1,2}, Dinara A. Berezina¹, Daniil O. Kornilov¹, Veronika M. Simarzhina¹, Mikhail A. Tryapitsyn¹, Aleksey A. Bekhter¹, Vladislav V. Kovalev², Danila L. Zornikov¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Blokhin Ural Institute of Healthcare Management, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Background. Accelerated biological aging is associated with age-related diseases and an increased risk of mortality. Genetic predisposition may be an important factor in this process.

Aim. To determine the significance of genetic polymorphisms in the *VDR* and *COL1A1* genes in accelerated aging.

Materials and methods. The study included 100 women aged 20–35 years, divided into groups with accelerated (Group 1) and normal/slow (Group 2) aging rates. We assessed biological age using V.P. Voytenko's formula. Genetic polymorphisms analyzed were: *VDR* 283 A>G (BsmI), *VDR* 2 A>G (FokI), *COL1A1* 1546 G>T, *COL1A1* -1997 C>A.

Results. The *VDR* 283 A>G (AA) polymorphism was associated with accelerated aging, occurring more frequently in Group 1 (18% vs 4% in Group 2, $p=0.025$). The *COL1A1* -1997 C>A polymorphism was more prevalent in Group 2 (76% vs 56% in Group 1, $p=0.035$). A multifactorial model identified combinations of polymorphisms that predict accelerated or slow aging with an accuracy of 0.72.

Conclusion. Genetic predisposition plays a significant role in accelerated aging. Analysis of *VDR* and *COL1A1* polymorphisms can help identify the risk of premature aging and may serve as a basis for further research and the development of new approaches to prevent age-related diseases.

Keywords: aging, genetic predisposition, anti-aging, biological age, vitamin D

For citation: Kudryavtseva EV, Berezina DA, Kornilov DO, Simarzhina VM, Tryapitsyn MA, Bekhter AA, Kovalev VV, Zornikov DL. Some molecular-genetic determinants of premature aging in women. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):809–814. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.202970

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кудрявцева Елена Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. Центральной научной лаб. ФГБОУ ВО УГМУ, проф. каф. акушерства и гинекологии ГАУ ДПО «Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б. Блохина». E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Березина Динара Арифовна – аспирант ФГБОУ ВО УГМУ. SPIN-код: 8696-2674

Корнилов Даниил Олегович – стажер ФГБОУ ВО УГМУ

[✉]Elena V. Kudryavtseva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural State Medical University, Blokhin Ural Institute of Health Management. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2797-1926

Dinara A. Berezina – Graduate Student, Ural State Medical University. ORCID: 0000-0003-4685-6771

Daniil O. Kornilov – intern, Ural State Medical University. ORCID: 0000-0001-5311-1247

Введение

Ускоренное биологическое старение широко признано ведущим фактором риска возрастных заболеваний и смерти [1, 2]. При этом закономерности старения у разных людей неоднородны, и то, как человек стареет, может быть частично связано с генетической предрасположенностью [3, 4].

Предиктивная медицина – это перспективная и быстро развивающаяся область современной медицинской науки [5]. Исследование генетической предрасположенности к старению может способствовать превентивной таргетной коррекции гомеостаза и некоторому снижению биологического возраста (БВ) [6]. В последние годы методы определения БВ в клинической практике помогают более объективно оценить состояние организма, найти новые терапевтические мишени для замедления темпов старения, а также прогнозирования развития некоторых заболеваний, например онкологических, и продолжительности жизни человека в целом [6–8].

Безусловно, темпы старения организма и БВ определяются не только генетической предрасположенностью, но и факторами окружающей среды, особенностями образа жизни индивида. При этом есть данные, что эти факторы могут потенцировать влияние друг друга. Например, известно, что фактором риска преждевременного старения является табакокурение, включая принудительное пренатальное воздействие разнообразных факторов, ассоциированных с курением. Однако при наличии дополнительных проявлений генетической предрасположенности этот эффект выражен намного сильнее [2].

В научной литературе активно обсуждаются гендерные особенности формирования БВ. Существует распространенное мнение, что женщины стареют медленнее, а продолжительность их жизни превышает таковую у мужчин на 5–7 лет. Вероятно, данная особенность обусловлена функционированием их репродуктивной системы и имеет глубокий биологический смысл. Прежде всего, как считают ученые, это объясняется защитной функцией женских половых гормонов, а именно эстрогенов. Эндогенный эстрадиол оказывает выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему. Сердечный выброс увеличивается примерно на 20% во второй половине менструального цикла и во время беременности. Эта перманентная биологическая нагрузка в течение репродуктивного периода создает оптимальные условия функционирования сердечно-сосудистой системы, сравнимые с эффектом физических упражнений [9]. При этом следует отметить, что детородный период у женщин более короткий, чем у мужчин, поэтому прогнозирование преждевременного старения у них представляется особенно актуальным. Предполагается, что увеличение БВ у женщин может быть связано не только с риском развития хронических неинфекционных заболеваний, но и с нарушением репродукции. Согласно международному консенсусу вопрос о том, как предотвратить или отсрочить возраст-ассоциированное бесплодие у женщин,

является одним из приоритетных направлений будущих исследований, посвященных бесплодию [10]. Для решения данного вопроса полезной может быть оценка БВ.

Исходя из гипотезы о молекулярно-генетической детерминированности патогенетических механизмов старения, можно выделить целый ряд генов – кандидатов преждевременного старения. В частности, в последние годы большое количество исследований посвящено взаимосвязи старения и дефицита витамина D [11–13]. Витамин D влияет на дифференциацию, пролиферацию клеток и апоптоз [14], поэтому логично предположить, что если имеется генетическая предрасположенность к нарушению обмена витамина D, например из-за изменения свойств его рецепторов, то это может привести к тому, что БВ опережает фактический возраст [12].

Еще одним из важных механизмов старения, находящихся в фокусе внимания современных исследователей, является изменение функциональных свойств коллагена [15–17]. В первую очередь возрастные изменения коллагена сказываются на состоянии кожи и фенотипическом старении [17, 18]. Однако механизмы влияния коллагена на БВ женщины намного глубже. Например, в эксперименте на животных моделях показано, что фиброз в стромальном компартменте яичника является основным механизмом, ответственным за нарушение высвобождения ооцитов, которое инициируется митохондриальной дисфункцией, приводящей к снижению биоэнергетики, окислительному повреждению, воспалению и отложению коллагена [19]. Кроме того, известно, что богатые коллагеном ткани имеют плохую способность к репарации, что предрасполагает к распространенным возрастным расстройствам, таким как остеопороз и остеоартрит [16].

Исходя из изложенного, в контексте преждевременного старения женщин репродуктивного возраста нас заинтересовала роль генов, участвующих в регуляции метаболизма витамина D и коллагена.

Цель исследования – определить значение генетических полиморфизмов генов *VDR* и *COL1A1* при ускоренном темпе старения.

Материалы и методы

Проведено одномоментное сравнительное открытое исследование. В работу включены 100 женщин в возрасте 20–35 лет. Все женщины относились к европеоидной расе, были жительницами Свердловской области и на момент участия в исследовании не менее 1 года проживали в г. Екатеринбурге. В группу 1 (n=50) включены женщины с ускоренным темпом старения (БВ превышал паспортный более чем на 1 год), женщины с замедленным и нормальным темпом старения составили группу 2 (n=50).

Критерии включения в исследование: женщины 20–35 лет, не имеющие хронических заболеваний, индекс массы тела 19–30 кг/см², согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст младше 20 и старше 35 лет, наличие диагностированной соматической патологии.

Симарзина Вероника Михайловна – стажер ФГБОУ ВО УГМУ

Тряпицын Михаил Андреевич – стажер ФГБОУ ВО УГМУ

Бехтер Алексей Андреевич – лаборант ФГБОУ ВО УГМУ

Ковалев Владислав Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГАУ ДПО «Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б. Блохина». SPIN-код: 2061-0704

Зорников Данила Леонидович – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО УГМУ

Veronika M. Simarzina – intern, Ural State Medical University. ORCID: 0009-0001-0855-2163

Mikhail A. Tryapitsyn – intern, Ural State Medical University. ORCID: 0009-0008-2647-8607

Aleksey A. Bekhter – laboratory assistant, Ural State Medical University. ORCID: 0009-0008-6036-2499

Vladislav V. Kovalev – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin Ural Institute of Health Management. ORCID: 0000-0001-8640-8418

Danila L. Zornikov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural State Medical University. ORCID: 0000-0001-9132-215X

Показатель	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)	p
СОЗ, баллы	7 [7; 8]	7 [6,5; 8]	0,165
ПАД, мм рт. ст.	40 [38; 45]	38 [30; 40]	<0,001
СБ, с	36 [16; 43]	40 [17; 87]	<0,001
МТ, кг	58 [55; 64]	57 [54; 61]	0,022

Ген, полиморфизм	Вариант	Группа 1 (n=50), абс. (%)	Группа 2 (n=50), абс. (%)	p (X ²)
VDR 283 A>G (BsmI)	GG	23 (46)	23 (46)	1 (0)
	GA	18 (36)	25 (50)	0,157 (1,999)
	AA	9 (18)	2 (4)	0,025 (5,01)
	GG+GA	41 (82)	48 (96)	0,025 (5,01)
	GA+AA	27 (54)	27 (54)	1 (0)
VDR 2 A>G (FokI)	GG	17 (34)	13 (26)	0,382 (0,76)
	GA	21 (42)	29 (58)	0,109 (2,26)
	AA	12 (24)	8 (16)	0,317 (1,001)
	GG+GA	38 (76)	42 (84)	0,317 (1,001)
	GA+AA	33 (66)	37 (74)	0,382 (0,76)
COL1A1 1546 G>T	GG	33 (66)	39 (78)	0,181 (1,79)
	GT	16 (32)	11 (22)	0,26 (1,268)
	TT	1 (2)	0 (2)	0,315 (1,01)
	GG+GT	49 (98)	50 (100)	0,315 (1,01)
COL1A1 -1997 C>A	CC	28 (56)	38 (76)	0,035 (4,46)
	CA	20 (40)	10 (20)	0,029 (4,76)
	AA	2 (4)	2 (4)	1 (0)
	CC+CA	48 (96)	48 (96)	1 (0)
	CA+AA	22 (44)	12 (24)	0,035 (4,46)

гии, работа на вредном производстве, наличие привычных интоксикаций (курение, алкоголь), наличие ожирения или дефицита массы тела, прием лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок на момент включения в исследование, вегетарианство (веганство), беременность, отказ от участия в исследовании.

БВ определялся по формуле В.П. Войтенко (1984 г.):

$$БВ = -1,463 + 0,415 \times \text{ПАД} - 0,140 \times \text{СБ} + 0,248 \times \text{МТ} + 0,694 \times \text{СОЗ},$$

где ПАД – пульсовое артериальное давление, мм рт. ст.;

СБ – время статической балансировки, с;

МТ – масса тела, кг;

СОЗ – субъективная оценка здоровья, баллы [20].

Артериальное давление измеряли с помощью полуавтоматического тонометра на правой руке в положении сидя, ПАД рассчитывали как разницу между систолическим и диастолическим артериальным давлением. СБ определяли при стоянии женщины на левой ноге, без обуви, с закрытыми глазами, опущенными вдоль туловища руками, время измеряли с помощью секундомера трижды с интервалом 5 мин (учитывали наибольший результат). СОЗ проводили с помощью стандартной анкеты, включающей 29 вопросов [20], итоговый балл был равен количеству неблагоприятных ответов.

Проанализированы следующие генетические полиморфизмы: VDR 283 A>G (BsmI), VDR 2 A>G (FokI), COL1A1

Ген, полиморфизм	Аллель	Группа 1 (N=100); абс. (%)	Группа 2 (N=100); абс. (%)	p (X ²)
VDR 283 A>G (BsmI)	G	64 (64)	71 (71)	0,29 (1,12)
	A	36 (36)	29 (29)	
VDR 2 A>G (FokI)	G	55 (55)	55 (55)	1 (0)
	A	45 (45)	45 (45)	
COL1A1 1546 G>T	G	82 (82)	89 (89)	0,16 (1,98)
	T	18 (18)	11 (11)	
COL1A1 -1997 C>A	C	76 (76)	86 (86)	0,43 (0,62)
	A	24 (24)	14 (14)	

Примечание. N=n×2 (n – число участниц группы).

1546 G>T, COL1A1 -1997 C>A. Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторах DT Prime 5 с использованием реагентов для научного применения из серии SNP-iC (ДНК-технология, Москва) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Jamovi, версия 2.3.19 (www.jamovi.org). Для количественных показателей указана медиана, 25 и 75-й процентиля (Me [Q1; Q3]), статистическая значимость различий проверялась с помощью критерия Манна-Уитни. Для качественных показателей указано абсолютное и относительное (%) количество, статистическая значимость различий определялась при использовании критерия хи-квадрат (χ²). Различия считались статистически незначимыми при p≥0,05, при p<0,05 нулевая гипотеза опровергалась.

Для анализа сочетаний исследуемых генетических вариантов использовался метод MDR (Multifactor dimensionality reduction – многофакторное снижение размерности). Анализ проводился с помощью программы MDR 3.0.2 (SourceForge, США).

Результаты

Средний паспортный возраст участниц исследования в группах 1 и 2 составил соответственно 27 [22,1; 29,3] и 27,5 [22,9; 31] года (p=0,091).

Параметры, определяемые для расчета БВ, представлены в табл. 1.

Средний БВ составил в группе 1 – 31,8 [29,7; 34,9] года, в группе 2 – 25,3 [12,8; 29,3] года. Различия статистически значимы (p<0,001), что ожидаемо, поскольку разница по БВ была положена в основу деления пациенток на группы. Разница между БВ и реальным возрастом составила соответственно 4,8 [2,3; 7,2] года и -1,6 [-3,9; 0,29] года.

Частота встречаемости различных генотипов (общая модель) представлена в табл. 2.

В группе 1 существенно чаще наблюдали вариант AA VDR 283 A>G [p=0,025, отношение шансов – ОШ 5,27 (1,08–27,78)], по частоте встречаемости вариантов GG и GA различия незначимы. Статистически значимые различия выявлены также для варианта CC COL1A1 -1997 C>A – он был более характерен для группы 2. В группе 2 данный вариант определен у 38 (76%) участниц, тогда как в группе 1 – лишь у 28 (56%) [p=0,035, ОШ 0,4 (0,17–0,95)]. Гетерозиготный вариант СА этого гена, напротив, чаще встречался в группе 1 – у 20 (40%) женщин против 10 (20%) в группе 2 [p=0,029, ОШ 2,67 (1,09–6,52)]. По гомозиготному варианту AA значимых различий мы не получили, но он встречался достаточно редко, всего у 4% участниц исследования.

Далее мы использовали мультипликативную модель и проанализировали частоту встречаемости различных аллелей. Результаты представлены в табл. 3.

При анализе частоты встречаемости мажорных и минорных аллелей различия между исследуемыми группами статистически незначимы.

Далее с использованием метода MDR мы проанализировали различные сочетания полиморфизмов, для которых получены статистически значимые различия, и построили двухлокусную модель, позволяющую определять сочетания генотипов, при которых ожидается нормальный либо ускоренный темп старения (рис. 1).

При перекрестной проверке модель показала чувствительность 0,84, специфичность 0,62, сбалансированную точность проверки 0,72. ОШ для данной модели составило 8,14 (95% доверительный интервал 2,99–22,19).

Обсуждение

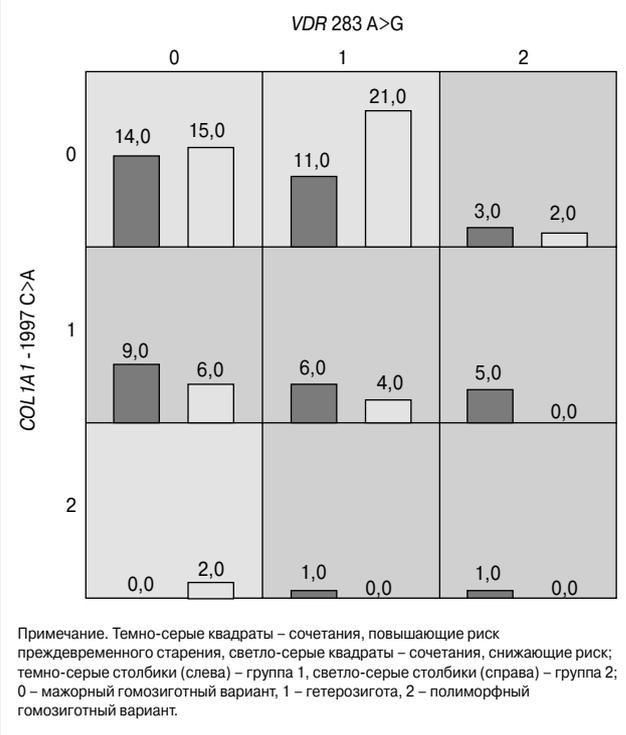
Наиболее значимыми при ускоренном темпе старения оказались полиморфизмы *VDR* 283 A>G (BsmI) и *COL1A1* -1997 C>A.

Предшествующие исследования показали, что полиморфизмы в гене *VDR* ассоциированы с повышенным риском ряда патологических состояний: аутоиммунных заболеваний, рассеянного склероза, болезни Паркинсона, метаболического синдрома и инсулинорезистентности, психических расстройств [21–27]. Среди изменений биохимического фенотипа при наличии генетических вариантов *VDR* отмечен более высокий уровень свободных жирных кислот [22]. *VDR* является важным геном-кандидатом в контексте его ассоциации с мышечной силой [28]. В работе А. Berg и соавт. (2018 г.) отмечена взаимосвязь между маркером BsmI и объемом головного мозга [29]. Таким образом, наличие полиморфизма *VDR* 283 A>G AA оказывает множественные эффекты на состояние различных органов и систем, что, вероятно, имеет существенное значение в определении темпов старения организма. Нами показано, что гомозиготный полиморфизм AA *VDR* 283 A>G (BsmI) в группе с ускоренным темпом старения (группа 1) встречался чаще – у 9 (18%) женщин по сравнению с 2 (4%) в группе 2 ($p=0,025$). По частоте встречаемости гетерозиготного носительства этого полиморфизма различия незначимы – генотип GA выявлен у 18 (36%) в группе 1 и у 25 (50%) в группе 2 ($p=0,157$).

Коллаген является важным структурным белком кожи, а также соединительнотканых компонентов внутренних органов [18]. Избыточное отложение коллагена в тканях и развитие фиброза тканей может рассматриваться как дисбаланс между выработкой коллагена и его деградацией [15]. Клеточно-опосредованная деградация коллагена является важным процессом, способствующим разрешению фиброза, а нарушение этого процесса способствует возрастному фиброзу, старению тканей и развитию ряда возраст-ассоциированных заболеваний [15, 16]. Например, повышенный уровень маркеров деградации коллагена отмечен у пациенток с артериальной гипертензией и дисфункцией левого желудочка [30]. Фиброзные изменения в женской репродуктивной системе (в стромальном компартменте яичников) – один из механизмов, ответственных за нарушение высвобождения созревших ооцитов, и, следовательно, способствует преждевременному снижению репродуктивной функции [19]. Все эти изменения являются возрастной нормой, тем не менее их выраженность и время возникновения могут быть генетически детерминированы.

Есть данные, что полиморфизмы в гене *COL1A1* ассоциированы с возрастным снижением гибкости [31]. У носительниц этих полиморфизмов при беременности может быть повышен риск истмико-цервикальной недостаточности [32]. Носительство полиморфизмов в генах, ответ-

Рис. 1. Анализ сочетаний генотипов *COL1A1* -1997 C>A и *VDR* 283 A>G.



ственных за синтез и обмен коллагена, повышает риск пролапса органов малого таза [33, 34].

Нами показано, что имеются статистически значимые различия по частоте встречаемости полиморфизма *COL1A1* -1997 C>A. Вариант CC чаще встречался в группе с нормальным или замедленным темпом старения. В группах 1 и 2 такой вариант выявлен соответственно у 28 (56%) и 38 (76%) женщин ($p=0,035$). Гетерозиготный вариант CA определен соответственно у 20 (40%) и 10 (20%) участниц исследования ($p=0,029$). Для варианта AA статистически значимых различий между группами не выявлено, возможно, ввиду редкой его встречаемости – он обнаружен лишь у 4 (4%) участниц исследования (по 2 в каждой группе).

Таким образом, данные научной литературы косвенно свидетельствуют о том, что полиморфизмы генов *VDR* и *COL1A1* могут иметь значение в контексте возраст-ассоциированных изменений. При этом исследований, направленных на выявление ассоциаций между ними и ускоренным темпом старения, ранее не проводилось. Мы намеренно включили в исследование здоровых женщин и постарались по максимуму исключить влияние на БВ средовых факторов, чтобы определить значение именно генетического компонента.

Наиболее значимой при оценке риска ускоренного темпа старения является оценка не отдельных полиморфизмов, а их сочетаний. Такой подход помогает лучше осмыслить индивидуальные генетические закономерности [5]. Представленная нами двухлокусная модель иллюстрирует, какие сочетания ассоциированы с нормальным либо замедленным темпом старения, а какие, напротив, способствуют ускоренному темпу старения. Использование двухлокусной модели, включающей в себя определение полиморфизмов *VDR* 283 A>G (BsmI) и *COL1A1* -1997 C>A, позволяет прогнозировать ускоренный темп старения у женщин (сбалансированная точность проверки 0,72).

Результаты исследований, направленных на поиск молекулярно-генетической предрасположенности к ускоренному темпу старения, могут в дальнейшем использоваться не только в геротерапевтической практике, но и в работе с когортой женщин репродуктивного возраста [35]. При-

мечательно, что значимыми оказались варианты гена рецептора витамина D. Известно, что обмен витамина D ассоциирован со старением [11]. Возможно, своевременный контроль его уровня и прицельное назначение препаратов витамина D в группе высокого риска будет способствовать замедлению темпов старения. Наличие полиморфизмов в гене *COL1A1* может стать основанием для таргетного назначения препаратов и биологически активных добавок, содержащих коллаген [17]. Терапевтическая коррекция БВ не входила в задачи данного исследования, однако наши результаты могут стать основанием для последующих научных работ в этой области.

Ограничения исследования. В данном исследовании рассмотрены лишь межгенные взаимодействия, не изучались ген-средовые взаимодействия, которые также могут оказывать влияние на БВ.

Заключение

Существует генетическая предрасположенность к ускоренному старению. При оценке риска ускоренного темпа старения имеет значение анализ сочетаний генов *VDR* 283 A>G AA (BsmI) и *COL1A1* -1997 C>A. Эффективность предложенной двухлокусной модели для оценки темпов старения составила 0,72. Результаты исследования могут способствовать новым подходам к терапевтической модуляции темпов старения, модификации образа жизни.

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 правительством. Научно-исследовательская работа «Генетические и эпигенетические основы прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека». Госзадание № 122120100026-3.

Funding source. The study was supported by the Governmental. Research work “Genetic and epigenetic bases for predicting disorders of ontogenesis and human aging”. Task, assignment number 122120100026-3.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ, протокол № 6 от 17.06.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Ural State Medical University, Minutes No. 6, 17.06.2022. The approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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.

Литература/References

- Chen L, Wu B, Mo L, et al. Associations between biological ageing and the risk of, genetic susceptibility to, and life expectancy associated with rheumatoid arthritis: a secondary analysis of two observational studies. *Lancet Healthy Longev.* 2024;5:e45-55. DOI:10.1016/S2666-7568(23)00220-9
- Cui F, Tang L, Li D, et al. Early-life exposure to tobacco, genetic susceptibility, and accelerated biological aging in adulthood. *Sci Adv.* 2024;10. DOI:10.1126/sciadv.adl3747
- Lin W. Gene–Environment Interactions and Gene–Gene Interactions on Two Biological Age Measures: Evidence from Taiwan Biobank Participants. *Adv Biol.* 2024;8. DOI:10.1002/adbi.202400149
- Cizmeli C, Lobel M, Franasiak J, et al. Levels and associations among self-esteem, fertility distress, coping, and reaction to potentially being a genetic carrier in women with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2013;99:2037-44.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.02.033
- Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Милыева Н.М., Беломестнов С.Р. Большие акушерские синдромы: «гордиев узел» генных сетей. *Уральский медицинский журнал.* 2018;(13):40-7 [Kovalev VV, Kudryavtseva EV, Milyaeva NM, Belomestnov SR. Great Obstetric Syndromes: The “Gordian Knot” of Genetic Networks. *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* 2018;(13):40-7 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2018.13.45
- Lin W-Y. Lifestyle Factors and Genetic Variants on 2 Biological Age Measures: Evidence From 94 443 Taiwan Biobank Participants. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2022;77:1189-98. DOI:10.1093/gerona/glab251
- Kwon D, Belsky DW. A toolkit for quantification of biological age from blood chemistry and organ function test data: *BioAge. Geroscience.* 2021;43:2795-808. DOI:10.1007/s11357-021-00480-5
- Bian L, Ma Z, Fu X, et al. Associations of combined phenotypic aging and genetic risk with incident cancer: A prospective cohort study. *Elife.* 2024;13. DOI:10.7554/eLife.91101
- Eskes T, Haanen C. Why do women live longer than men? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2007;133:126-33. DOI:10.1016/j.ejogrb.2007.01.006
- Duffy JMN, Adamson GD, Benson E, et al. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study. *Human Reproduction.* 2020;35:2715-24. DOI:10.1093/humrep/deaa242
- Fantini C, Corinaldesi C, Lenzi A, et al. Vitamin D as a Shield against Aging. *Int J Mol Sci.* 2023;24:45-46. DOI:10.3390/ijms24054546
- Ruggiero C, Tafaro L, Cianferotti L, et al. Targeting the Hallmarks of Aging with Vitamin D: Starting to Decode the Myth. *Nutrients.* 2024;16:906. DOI:10.3390/nu16060906
- Vetter VM, Sommerer Y, Kalies CH, et al. Vitamin D supplementation is associated with slower epigenetic aging. *Geroscience.* 2022;44:1847-59. DOI:10.1007/s11357-022-00581-9
- Drapkina OM, Shepel RN, Fomin VV, et al. Place of vitamin D in the prevention of premature aging and the development of age-associated diseases. *Ter Arkh.* 2018;90:69-75. DOI:10.26442/terarkh201890169-75
- Podolsky MJ, Yang CD, Valenzuela CL, et al. Age-dependent regulation of cell-mediated collagen turnover. *JCI Insight.* 2020;5. DOI:10.1172/jci.insight.137519
- Ariosa-Morejon Y, Santos A, Fischer R, et al. Age-dependent changes in protein incorporation into collagen-rich tissues of mice by in vivo pulsed SILAC labelling. *Elife.* 2021;10. DOI:10.7554/eLife.66635
- Pu S-Y, Huang Y-L, Pu C-M, et al. Effects of Oral Collagen for Skin Anti-Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15:2080. DOI:10.3390/nu15092080
- He T, Fisher GJ, Kim AJ, et al. Age-related changes in dermal collagen physical properties in human skin. *PLoS One.* 2023;18:e0292791. DOI:10.1371/journal.pone.0292791
- Umehara T, Winstanley YE, Andreas E, et al. Female reproductive life span is extended by targeted removal of fibrotic collagen from the mouse ovary. *Sci Adv.* 2022;8. DOI:10.1126/sciadv.abn4564
- Маркина Л.Д. Определение биологического возраста человека методом Войтенко В.П. Владивосток. 2001. Режим доступа: [https://nzdr.ru/data/media/biblio/kolkoz/B/BH/Markina%20L.D.%20Opredelenie%20biologicheskogo%20vozrasta%20cheloveka%20metodom%20V.P.Vojtenko%20\(Vladivostok,%20202001\)\(ru\)\(29s\)_BH_.pdf](https://nzdr.ru/data/media/biblio/kolkoz/B/BH/Markina%20L.D.%20Opredelenie%20biologicheskogo%20vozrasta%20cheloveka%20metodom%20V.P.Vojtenko%20(Vladivostok,%20202001)(ru)(29s)_BH_.pdf). Ссылка активна на 02.09.2024 [Markina LD. Opredelenie biologicheskogo vozrasta cheloveka metodom Voitenko V.P. Vladivostok. 2001. Available at: [https://nzdr.ru/data/media/biblio/kolkoz/B/BH/Markina%20L.D.%20Opredelenie%20biologicheskogo%20vozrasta%20cheloveka%20metodom%20V.P.Vojtenko%20\(Vladivostok,%20202001\)\(ru\)\(29s\)_BH_.pdf](https://nzdr.ru/data/media/biblio/kolkoz/B/BH/Markina%20L.D.%20Opredelenie%20biologicheskogo%20vozrasta%20cheloveka%20metodom%20V.P.Vojtenko%20(Vladivostok,%20202001)(ru)(29s)_BH_.pdf). Accessed: 02.09.2024 (in Russian)].
- Yang S-K, Liu N, Zhang W-J, et al. Impact of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism on Systemic Lupus Erythematosus Susceptibility: A Pooled Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2022;26:228-38. DOI:10.1089/gtmb.2021.0167
- Pramono A, Jocken JWE, Adriaens ME, et al. The association between vitamin D receptor polymorphisms and tissue-specific insulin resistance in human obesity. *Int J Obes.* 2021;45:818-27. DOI:10.1038/s41366-021-00744-2
- Pourastadi M, Sattarpour S, Poor BM, et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Multiple Sclerosis in the Azeri Population of Iran. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21:1306-11. DOI:10.2174/1871530320666200910113954
- Kang SY, Park S, Oh E, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and Parkinson's disease in a Korean population: Revisited. *Neurosci Lett.* 2016;628:230-5. DOI:10.1016/j.neulet.2016.06.041
- Da Silva Sabião T, Alves de Menezes-Júnior LA, Batista AP, et al. Interaction between FokI polymorphism and vitamin D deficiency in the symptoms of mental disorders in adults: a population-based study. *Sci Rep.* 2024;14:6925. DOI:10.1038/s41598-024-57558-1

26. Alzaim M, Al-Daghri NM, Sabico S, et al. The Association Between FokI Vitamin D Receptor Polymorphisms With Metabolic Syndrome Among Pregnant Arab Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. DOI:10.3389/fendo.2022.844472
27. Schulz N, Dischereit G, Henke L, et al. Prevalence and effects of Vitamin D receptor polymorphism on bone mineral density and metabolism in patients with systemic sclerosis: a preliminary study. *Clin Exp Med*. 2024;24:121. DOI:10.1007/s10238-024-01385-1
28. Bozsodi A, Boja S, Szilagyi A, et al. Muscle strength is associated with vitamin D receptor gene variants. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;34:2031-7. DOI:10.1002/jor.23220
29. Berg AO, Jørgensen KN, Nerhus M, et al. Vitamin D levels, brain volume, and genetic architecture in patients with psychosis. *PLoS One*. 2018;13:e0200250. DOI:10.1371/journal.pone.0200250
30. Шамбатов М.А., Изможерова Н.В., Попов А.А., и др. Маркеры деградации коллагена при ремоделировании и диастолической дисфункции левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией. *Уральский медицинский журнал*. 2024;23:46-59 [Shambatov MA, Izmozherova NV, Popov AA, et al. Markers of collagen degradation in remodeling and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2024;23:46-59 (in Russian)]. DOI:10.52420/2071-5943-2024-23-1-46-59
31. Saito M, Ginszt M, Semenova EA, et al. Is COL1A1 Gene rs1107946 Polymorphism Associated with Sport Climbing Status and Flexibility? *Genes (Basel)*. 2022;13:403. DOI:10.3390/genes13030403
32. Alves APVD, Freitas AB, Levi JE, et al. COL1A1, COL4A3, TIMP2 and TGFβ1 polymorphisms in cervical insufficiency. *J Perinat Med*. 2021;49:553-8. DOI:10.1515/jpm-2020-0320
33. Deprest JA, Cartwright R, Dietz HP, et al. International Urogynecological Consultation (IUC): pathophysiology of pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J*. 2022;33:1699-710. DOI:10.1007/s00192-022-05081-0
34. Бортник Е.А., Миляева Н.М., Ковалев В.В., и др. Молекулярно-генетические предикторы недостаточности мышц тазового дна с пролапсом гениталий у женщин с вагинальными родами в анамнезе. *Медицинская наука и образование Урала*. 2023;24:34-41 [Bortnik EA, Miliayeva NM, Kovalev VV, et al. Molecular-Genetic Predictors of Pelvic Floor Muscle Insufficiency with Genital Prolapse in Women with a History of Vaginal Births. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2023;24:34-41 (in Russian)]. DOI:10.36361/18148999_2023_24_3_34
35. Moqri M, Herzog C, Poganik JR, et al. Validation of biomarkers of aging. *Nat Med*. 2024;30:360-72. DOI:10.1038/s41591-023-02784-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Использование пероральных сахароснижающих препаратов и долгосрочный риск развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы

С.Н. Волков¹, Р.К. Михеев^{✉1}, О.Р. Григорян¹, В.И. Терещенко¹, В.С. Степанченко¹, Е.Н. Андреева^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. На сегодняшний день одна из наиболее серьезных угроз для мужского здоровья – проблема коморбидности доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2). Предполагается отягчающее влияние гипергликемии на выраженность обструкции нижних мочевыводящих путей. Клинически важный вопрос о характере влияния на выраженность симптомов ДГПЖ наиболее распространенных пероральных сахароснижающих препаратов – бигуанидов (метформина гидрохлорид) и производных сульфонилмочевины III поколения (глимепирид) – до сих пор не решен.

Цель. Оценить, влияет ли использование пероральных сахароснижающих препаратов на риск развития ДГПЖ путем сравнения риска ДГПЖ у мужчин с СД 2 разной степени медикаментозной компенсации (гликированный гемоглобин <7%; 7–<8%; >8%), получавших в качестве лечения монотерапию метформина гидрохлоридом (500, 1000, 2000 мг/сут) или глимепиридом (2, 4, 6 мг/сут) в период с 2012 по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Материалы и методы. Проведены одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование, ретроспективный анализ стационарных и амбулаторных карт больных. Первично оцениваемые показатели: частота рецидивов ДГПЖ (по данным назначения соответствующих препаратов или установки диагноза ДГПЖ в стационаре), а также частота трансуретральной резекции ПЖ. Показатели приема метформина гидрохлоридом и производных сульфонилмочевины сравнивали в целом и стратифицировали по 6-месячному уровню гликированного гемоглобина с использованием регрессии Кокса.

Результаты. У 95 пациентов, начавших лечение метформина гидрохлоридом, общая заболеваемость ДГПЖ за 10 лет составила 25,7% (25 случаев; 95% доверительный интервал – ДИ 24,2–27,1) в сравнении с 95 пациентами, получавшими препараты сульфонилмочевины: кумулятивная заболеваемость за 10 лет 27,4% (26 случаев; 95% ДИ 26,2–28,6), грубые коэффициенты риска ДГПЖ составили 0,82 (95% ДИ 0,76–0,88). Скорректированные коэффициенты риска в анализе ожидаемых результатов – 0,96 (95% ДИ 0,87–1,05), для трансуретральной резекции ПЖ скорректированные коэффициенты риска – 0,95 (95% ДИ 0,62–1,45). В анализе после лечения скорректированные коэффициенты риска ДГПЖ составили 0,90 (95% ДИ 0,80–1,01).

Заключение. По сравнению с производными сульфонилмочевины метформина гидрохлорид существенно не снижал частоту ДГПЖ у мужчин с СД 2.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет, метформин, глимепирид, урология

Для цитирования: Волков С.Н., Михеев Р.К., Григорян О.Р., Терещенко В.И., Степанченко В.С., Андреева Е.Н. Использование пероральных сахароснижающих препаратов и долгосрочный риск развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Consilium Medicum. 2024;26(12):815–819. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203023

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), связанная с возникновением патологических симптомов нижних мочевыводящих путей, является распространенным заболеванием, которым, по оценкам раз-

ных исследований, страдают около 20% мужчин в возрасте 30–79 лет [1]. Более того, воспаление ПЖ, вероятно, является ключевым фактором развития ДГПЖ, а также риска возникновения рака ПЖ. В настоящее время существует гипотеза о том, что инсулинорезистентность и гиперинсу-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Михеев Роберт Константинович** – аспирант, врач-эндокринолог лечебно-диагностического отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: iceberg1995@mail.ru; SPIN-код: 9767-8468

Волков Станислав Николаевич – канд. мед. наук, зав. лечебно-диагностическим отделением андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Григорян Ольга Рафаэлевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отделения эндокринной гинекологии Института репродуктивной медицины, проф. каф. эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 3060-8242

Терещенко Виталий Игоревич – врач уролог-андролог лечебно-диагностического отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Степанченко Владимир Сергеевич – врач уролог-андролог лечебно-диагностического отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Андреева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». SPIN-код: 1239-2937

[✉]**Robert K. Mikheev** – Graduate Student, Endocrinology Research Centre. E-mail: iceberg1995@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5826-3186

Stanislav N. Volkov – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-2049-2191

Olga R. Grigoryan – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-4979-7420

Vitaliy I. Tereshchenko – Urologist-Andrologist, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-4478-5968

Vladimir S. Stepanchenko – Urologist-Andrologist, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-2799-2241

Elena N. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre, Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-8425-0020

Oral glucose-lowering drugs and long-term risk of benign prostatic hyperplasia

Stanislav N. Volkov¹, Robert K. Mikheev^{✉1}, Olga R. Grigoryan¹, Vitaliy I. Tereshchenko¹, Vladimir S. Stepanchenko¹, Elena N. Andreeva^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. One of the most prominent threats for masculine health is comorbidity between benign prostatic hyperplasia (BPH) and diabetes mellitus type 2. Many publications suppose influence of hyperglycemia on lower urinary tract obstruction. Question about influence of the most common oral glucose-lowering drugs – biguanides (metformin hydrochloride) and third-generation sulfonylurea (glimepiride) has not been answered yet.

Aim. To assess whether glucose-lowering drugs affect risk of benign prostatic hyperplasia (BPH) in men with type 2 diabetes who initiated first-line treatment with either metformin or sulfonylurea monotherapy from 2012 until 2022 in the National Medical Research Center for Endocrinology.

Materials and methods. Single centre, retrospective, comparative study. Retrospective analysis of in-/outpatient medical cards. Primary outcome measures: Rates of subsequent BPH, identified based on community prescriptions for BPH-related treatment or hospital BPH diagnoses, and rates of transurethral resection of the prostate (TURP). Rates in metformin hydrochloride and sulfonylurea users were compared overall and stratified by 6-month haemoglobin A1c (HbA_{1c}) using Cox regression.

Results. In 95 metformin initiators with a median follow-up of 10 years, the 10-year cumulative BPH incidence was 25.7% (25 cases; 95% CI 24.2–27.1). Compared with 95 sulfonylurea users [median follow-up 8 years, 10-year cumulative incidence 27.4% (17 cases; 95% CI 16.2–18.6)], the crude HR for BPH was 0.83 (95% CI 0.77–0.89) and adjusted HR in the ITT analyses was 0.97 (95% CI 0.88–1.06). For TURP, the adjusted HR was 0.96 (95% CI 0.63–1.46). In the as-treated analysis, adjusted HR for BPH was 0.91 (95% CI 0.81–1.02).

Conclusion. Compared with sulfonylurea, metformin did not substantially reduce the incidence of BPH in men with diabetes.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, diabetes mellitus, metformin, glimepiride, urology

For citation: Volkov SN, Mikheev RK, Grigoryan OR, Tereshchenko VI, Stepanchenko VS, Andreeva EN. Oral glucose-lowering drugs and long-term risk of benign prostatic hyperplasia. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):815–819. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203023

линемия натошак являются промоутерами возникновения ДГПЖ, рака ПЖ и обструкции мочевыводящих путей [2]. Некоторые обсервационные исследования показали, что среди мужчин с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) применение метформина гидрохлорида снижает риск развития рака ПЖ по сравнению с использованием других сахароснижающих препаратов, в то время как другие четкой взаимосвязи не обнаружили [3–9]. Недавнее исследование показало, что метформин ингибирует пролиферацию эпителиальных клеток ПЖ человека [10] и таким образом может уменьшить развитие ДГПЖ и рака ПЖ. Однако в нескольких исследованиях, наоборот, изучалась связь между использованием метформина гидрохлорида и риском развития ДГПЖ у мужчин с СД. Когортное исследование, включавшее 192 457 мужчин с СД 2 и 259 995 человеко-лет наблюдения, не выявило связи между применением тиазолидиндионов или метформина гидрохлорида и новым медикаментозным или хирургическим лечением ДГПЖ по сравнению с применением препаратов сульфонилмочевины III поколения (глимепирида) [11], в то время как гипергликемия, малоподвижный образ жизни и плохое питание, по-видимому, в значительной степени способствуют развитию ДГПЖ и ухудшению качества мочеиспускания. Недавнее южнокорейское когортное исследование показало, что среди 211 648 мужчин с СД 2 и недавно диагностированной ДГПЖ при лечении метформина гидрохлоридом выявлен более низкий риск прогрессирования до необходимости выполнения аденомэктомии в сравнении с мужчинами без СД 2 или с мужчинами с СД 2, но без лечения метформина гидрохлоридом [12].

Сравнение эффектов различных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) в наблюдаемых исследованиях затруднено тем, что у разных препаратов различаются показания и противопоказания [13]. По сравнению с глимепиридом метформина гидрохлорид чаще принимают пациенты с ожирением и более высоким уровнем гиперинсулинемии [14]. По крайней мере с 2011 г. метформина гидрохлорид однозначно рекомендован в качестве первого препарата выбора при лечении СД 2 во многих странах

Европы и России; основанием тому являются результаты британского проспективного исследования UKPDS от 2008 и 2018 г. [15]. Уже в середине 2000-х годов Европейская ассоциация по изучению диабета и Американская диабетическая ассоциация рекомендовали использовать метформина гидрохлорид в качестве препарата 1-й линии [16, 17]. Гипотеза нашего исследования заключается в том, что использование метформина гидрохлорида у мужчин с СД 2 связано с более низкой частотой ДГПЖ по сравнению с глимепиридом.

Материалы и методы

Все пациенты разделены на 2 группы, получающие метформина гидрохлорид и получающие глимепирид не менее 6 мес (табл. 1). Мы использовали принцип отбора по целенаправленному лечению больных по группам; затем классифицировали пациентов как пролеченных, так что пациенты считались подвергшимися воздействию определенного ПССП с момента его первого назначения до последнего.

Нашим первичным исходом являлась ДГПЖ, впервые выявленная при выписке из стационара/на амбулаторном приеме; в качестве вторичного результата мы включили информацию о трансуретральной резекции ПЖ (ТУРП). Также мы идентифицировали всех пациентов, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с кодом диагноза задержки мочи, установленного впервые, поскольку задержка мочи может быть первым острым проявлением ДГПЖ либо нейрогенного мочевого пузыря. С целью исключения нейрогенного мочевого пузыря мы проанализировали связь ДГПЖ с острой задержкой мочи и исключили мужчин с неврологической патологией до начала наблюдения.

Степень тяжести СД оценивалась во время начала последующего наблюдения через 6 мес после первого лечения ПССП с учетом длительности заболевания диабетом, наличия макро- и микроангиопатий, гликемического контроля, т.е. последний показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) измерен за год до начала наблюдения. Мы классифицировали пациентов на 3 группы в зависимости

от уровня HbA_{1c} : <7% (53 ммоль/моль), 7–8% (53–64 ммоль/моль), $\geq 8\%$ (64 ммоль/моль) – на основе рекомендаций Американской диабетической ассоциации [18] и российских алгоритмов специализированной помощи больным СД (2022 г.) [19].

Мы также проанализировали информацию о наличии в анамнезе ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и почечной недостаточности наряду с другими ковариантами, потенциально связанными с ДГПЖ и другими патологиями ПЖ: микро- и макроангиопатиями, не включенными в индекс коморбидности, продолжительностью заболевания СД (если госпитальный диагноз диабета установлен до начала приема ПССП), наличием ожирения, алкоголизмом, иммуносупрессией, приемом пероральных кортикостероидов и статинов, семейным положением как маркером социальной поддержки (замужем/никогда не состоял в браке/разведен/вдовец).

Статистический анализ

«Интересующим» исходом стал либо диагноз ДГПЖ, либо назначение препаратов для лечения ДГПЖ, либо острая задержка мочи, либо ТУРП.

Критериями исключения явились прекращение лечения метформина гидрохлоридом или глимепиридом и переход на другой препарат. Поскольку α -адреноблокаторы (α -АБ) могут использоваться по другим показаниям, кроме ДГПЖ, мы также провели анализ, в котором определили ДГПЖ либо как установленный диагноз ДГПЖ, либо как назначение ингибитора 5- α -редуктазы.

Мы рассчитали критерий риска для каждого случая ДГПЖ (с 95% доверительным интервалом – ДИ) и ТУРП, связанных с описанными выше критериями, используя регрессию Кокса, с началом приема сульфонилмочевины в качестве эталона, с поправкой на возраст, семейное положение, длительность СД, сопутствующую патологию, наличие микро- и макроангиопатий, уровень HbA_{1c} , достигнутый в начале наблюдения, ожирение, алкоголизм, прием глюкокортикоидов, статинов и календарный период первого лечения ДГПЖ; дополнительно мы стратифицировали по уровню HbA_{1c} , достигнутому в начале наблюдения.

Результаты

У 95 пациентов, начавших лечение метформина гидрохлоридом, со средним периодом наблюдения 10 лет общая заболеваемость ДГПЖ за 10 лет составила 25,7% (25 случаев; 95% ДИ 24,2–27,1) в сравнении с 95 пациентами, получавшим глимепирид: медиана наблюдения – 8 лет, кумулятивная заболеваемость за 10 лет – 27,4% (26 случаев; 95% ДИ 26,2–28,6). Средний возраст составлял 57 лет (межквартильный интервал – 49–65) в группе метформина гидрохлорида, 63 года (межквартильный интервал – 54–72) – в группе глимепирида. Помимо того, что они оказались моложе, у принимавших метформин выявлено относительно меньше осложнений в виде микроангиопатий (5,9% против 9,0%; 5 случаев против 9 случаев) и макроангиопатий (22,2% против 28,1%; 21 случай против 27 случаев). Средние уровни HbA_{1c} , достигнутые в начале наблюдения, являлись одинаковыми: 6,9% (52 ммоль/моль) и 6,8% (51 ммоль/моль). Распространенность ожирения оказалась самой высокой в группе метформина, в то время как распространенность других включенных сопутствующих заболеваний – выше у принимавших глимепирид. В группе метформина отмечена самая высокая распространенность использования статинов: 38,2% (36 человек) по сравнению с 27,7% (26 человек) в группе глимепирида, но у них выявлена несколько более низкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний.

Число пациентов, принимавших метформина гидрохлорид, с установленным диагнозом ДГПЖ составило 95 че-

Таблица 1. Распределение пациентов по демографическим признакам, степени компенсации углеводного обмена, коморбидным патологиям, абс. (%)

Характеристика	Метформин	Глимепирид
Общее число	95	95
Медианный возраст	57 (49–65)	63 (54–72)
<i>Группы по возрастам, лет</i>		
30–<50	24 (25,4)	13 (13,8)
50–<70	57 (60,0)	52 (54,8)
>70	14 (14,6)	30 (31,4)
<i>Семейное положение</i>		
Женат	58 (61,6)	62 (65,3)
Холост	16 (17,2)	11 (12,8)
Разведен	12 (13,6)	10 (11,0)
Вдовец	7 (5,6)	10 (10,0)
Нет данных	2 (2,0)	1 (0,8)
<i>Длительность заболевания СД</i>		
До 1 года	25 (26,5)	22 (22,9)
1–5 лет	10 (10,3)	8 (8,9)
>5 лет	4 (4,3)	5 (5,0)
<i>Диабетические осложнения</i>		
Микроангиопатии	5 (5,9)	9 (9,0)
Макроангиопатии	21 (22,2)	27 (28,1)
<i>Уровень HbA_{1c}, % (ммоль/л)</i>		
<7 (53)	37 (39,0)	35 (37,6)
7–<8 (53–<64)	18 (19,5)	15 (16,4)
>8 (64)	13 (14,2)	13 (14,1)
<i>Сопутствующие заболевания</i>		
Инфаркт миокарда	7 (7,7)	10 (10,5)
ХСН	4 (4,4)	7 (7,3)
Заболевания периферических сосудов	3 (3,3)	5 (5,7)
Заболевания мозговых сосудов	7 (7,6)	9 (9,2)
ХОБЛ	7 (7,7)	8 (9,0)
Рак	3 (3,5)	5 (6,1)
Ожирение	12 (12,7)	5 (5,3)
Алкоголизм	4 (4,7)	5 (5,5)
<i>Оценка индекса Чарлсона</i>		
0	45 (48,3)	44 (46,7)
1–2	40 (42,4)	36 (38,1)
>2	8 (9,3)	14 (15,2)
Применение статинов	36 (38,2)	26 (27,7)
Иммуносупрессия	1 (0,6)	1 (0,9)
Пероральные кортикостероиды	6 (5,8)	8 (8,3)
Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.		

ловек, что дает показатель риска на 1000 человеко-лет 5,30 (95% ДИ 4,56–6,04) и 10-летнюю кумулятивную заболеваемость 4,7% (95% ДИ 4,1–5,5). По сравнению с пациентами из группы глимепирида грубый показатель риска диагностирования ДГПЖ составил 0,62 (95% ДИ 0,53–0,74), а после коррективы – 0,87 (95% ДИ 0,70–1,08).

При сочетании задержки мочи и ДГПЖ скорректированный показатель риска составил 0,97 (95% ДИ 0,88–1,07). Для ТУРП скорректированный показатель риска – 0,96 (95% ДИ 0,63–1,46).

Когда мы провели стратификацию по уровню HbA_{1c} , %, в предварительном анализе, мы обнаружили несколько более низкий риск в виде диагноза ДГПЖ в группе метформина с уровнем HbA_{1c} <7% (53 ммоль/л) по сравнению с группой глимепирида с уровнем HbA_{1c} <7% (53 ммоль/л), скорректи-

Таблица 2. Стратификация рисков ДГПЖ у пациентов в зависимости от схемы сахароснижающей терапии и степени компенсации углеводного обмена

	HbA _{1c} <7% (53 ммоль/л); метформин 500 мг/сут или глимепирид 2 мг/сут, показатель риска (95% ДИ)		7–<8% (53–<64 ммоль/л); метформин 1000 мг/сут или глимепирид 4 мг/сут, показатель риска (95% ДИ)		>8% (64 ммоль/л); метформин 2000 мг/сут или глимепирид 6 мг/сут, показатель риска (95% ДИ)	
	грубый	скорректированный	грубый	скорректированный	грубый	скорректированный
Предварительный анализ						
Метформин	0,77 (0,68–0,87)	0,90 (0,79–1,02)	0,85 (0,71–1,01)	1,02 (0,84–1,24)	0,91 (0,73–1,14)	1,06 (0,70–1,62)
Глимепирид*	X	X	X	X	X	X
Заключительный анализ						
Метформин	0,74 (0,65–0,85)	0,86 (0,75–0,99)	0,77 (0,62–0,95)	0,94 (0,74–1,19)	0,89 (0,67–1,19)	0,98 (0,71–1,33)
Глимепирид*	X	X	X	X	X	X

*Риск ДГПЖ у глимеперида условно принят за 1.

рованный показатель риска – 0,90 (95% ДИ 0,79–1,02), в то время как не выявлено никакого положительного эффекта при градации HbA_{1c} ≥7% (53 ммоль/л).

Использование метода отсутствующих показателей вместо полного анализа для учета отсутствующих значений HbA_{1c} не повлияло на оценки. В предварительном анализе скорректированный риск ДГПЖ составил 0,96 (95% ДИ 0,89–1,05) при анализе отсутствующих данных и 0,96 (95% ДИ 0,87–1,05) – при полном анализе (табл. 2).

Обсуждение

В проведенном исследовании мы не смогли подтвердить нашу гипотезу о том, что у пациентов, принимавших метформина гидрохлорид, частота ДГПЖ оказалась значительно ниже, чем у тех, кто принимал глимепирид. Результаты нашего исследования в значительной степени подтверждают предыдущие выводы, сделанные Н. Murff и соавт. (2014 г.) [11] об отсутствии общей связи между типом лечения ПССП и ДГПЖ в течение среднего периода наблюдения от 1,4 года. Поскольку мы дополнительно приняли во внимание гликемический контроль, наши результаты дополняют имеющиеся данные. Тем не менее у нашего исследования есть некоторые недостатки, которые следует учитывать. Мы идентифицировали мужчин с ДГПЖ частично по больничным диагностическим кодам, которые могут быть не совсем точными. Однако положительная прогностическая ценность других диагностических кодов в группе урогенитальных заболеваний составляет от 75 до 100%. Поскольку мы включали только мужчин, которые продолжали монотерапию метформином или глимепиридом в течение первых 6 мес наблюдения, наши результаты не относятся к мужчинам с более тяжелыми стадиями диабета. Однако при проведении стратификации по достигнутому уровню HbA_{1c} мы не обнаружили никакого «защитного» эффекта метформина у пациентов с плохим гликемическим контролем. Мы включили медикаментозное лечение ДГПЖ, но, несмотря на то, что α-АБ являются терапией 1-й линии при симптоматической ДГПЖ, они имеют и другие показания, поэтому мы могли включить мужчин без ДГПЖ, но принимающих α-АБ. И хотя мы могли по этой причине переоценить частоту ДГПЖ, полученные данные оказались аналогичными даже при исключении пациентов с α-АБ из исследования.

При сравнении эффекта различных ПССП существует несколько методологических проблем, которые могут повлиять на наше исследование [19]. Мы классифицировали лечение ПССП на основе выбора лечения в течение первых 6 мес после начала лечения, применяя принцип лечения по группам. Поскольку пациенты могут переключаться между разными ПССП, этот подход, вероятно, приводит к неправильной классификации статуса лечения, что может привести к смещению результатов в сторону нуля. Однако мы обнаружили аналогичную тенденцию в наших результатах при использовании методов лечения. К сожалению,

показатели С-пептида недоступны для этого периода исследования, поэтому принять во внимание секрецию эндогенного инсулина оказалось невозможным. Нам также не хватало информации о факторах образа жизни, например курении среди пользователей глимеперида по сравнению с пользователями метформина. Тем не менее связь между курением и ДГПЖ четко не установлена [20]. Факторы, связанные с нездоровым образом жизни и меньшей социальной поддержкой между пользователями метформина и глимеперида, также могли повлиять на наши результаты.

Заключение

Метформина гидрохлорид, по-видимому, существенно не снижает риск ДГПЖ у мужчин с диабетом по сравнению с производными сульфонилмочевины III поколения (глимепиридом). Из-за общих биологических механизмов ДГПЖ и рака ПЖ наши результаты также косвенно увеличивают неопределенность в отношении причинной роли метформина гидрохлорида в развитии рака ПЖ.

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 одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы. С.Н. Волков – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Р.К. Михеев – сбор и обработка материала, написание текста; О.Р. Григорян – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; В.И. Терещенко – сбор и обработка материала, написание текста; В.С. Степанченко – сбор и обработка материала, написание текста; Е.Н. Андреева – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work. S.N. Volkov – study concept and design, data collection and processing, text writing; R.K. Mikheev – data collection and processing, text writing; O.R. Grigoryan – study concept and design, data collection and processing, text writing; V.I. Tereshchenko – data collection and processing, text writing; V.S. Stepanchenko – data collection and processing, text writing; E.N. Andreeva – study concept and design, text writing, text editing.

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.

Литература/References

- Maserejian NN, Chen S, Chiu GR, et al. Incidence of lower urinary tract symptoms in a population-based study of men and women. *Urology*. 2013;82(3):560-4. DOI:10.1016/j.urology.2013.05.009
- Hammarsten J, Peeker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. *Nat Rev Urol*. 2011;8(9):483-94. DOI:10.1038/nrurol.2011.112
- El-Arabey AA, Abdalla M, Ali Eltayb W. Metformin: Ongoing Journey with Superdrug Revolution. *Adv Pharm Bull*. 2019;9(1):1-4. DOI:10.15171/apb.2019.001
- Haring A, Murtola TJ, Talala K, et al. Antidiabetic drug use and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Scand J Urol*. 2017;51(1):5-12. DOI:10.1080/21681805.2016.1271353
- Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*. 2014;66(6):1012-20. DOI:10.1016/j.eururo.2014.04.027
- Kuo YJ, Sung FC, Hsieh PF, et al. Metformin reduces prostate cancer risk among men with benign prostatic hyperplasia: A nationwide population-based cohort study. *Cancer Med*. 2019;8(5):2514-23. DOI:10.1002/cam4.2025
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(9):1766-77. DOI:10.1007/s00125-009-1440-6
- Farmer RE, Ford D, Mathur R, et al. Metformin use and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: a cohort study of primary care records using inverse probability weighting of marginal structural models. *Int J Epidemiol*. 2019;48(2):527-37. DOI:10.1093/ije/dyz005
- Tsilidis KK, Capothanassi D, Allen NE, et al. Metformin does not affect cancer risk: a cohort study in the U.K. Clinical Practice Research Datalink analyzed like an intention-to-treat trial. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2522-32. DOI:10.2337/dc14-0584
- Wang Z, Xiao X, Ge R, et al. Metformin inhibits the proliferation of benign prostatic epithelial cells. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173335. DOI:10.1371/journal.pone.0173335
- Murff HJ, Roumie CL, Greevy RA, et al. Thiazolidinedione and Metformin Use and the Risk of Benign Prostate Hyperplasia in Veterans with Diabetes Mellitus. *J Mens Health*. 2014;11(4):157-62. DOI:10.1089/jomh.2014.0051
- Hong Y, Lee S, Won S. The preventive effect of metformin on progression of benign prostate hyperplasia: A nationwide population-based cohort study in Korea. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219394. DOI:10.1371/journal.pone.0219394
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-98. DOI:10.1007/s00125-018-4729-5
- Ulrichsen SP, Mor A, Svensson E, et al. Lifestyle factors associated with type 2 diabetes and use of different glucose-lowering drugs: cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9(11):e111849. DOI:10.1371/journal.pone.0111849
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1963-72. DOI:10.2337/dc06-9912
- Andersen HL. Medicinsk kompendium. 16 ed. Copenhagen, Denmark: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2004.
- American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S66-76. DOI:10.2337/dc20-S006
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1-148 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by II Dedov, MV Shestakova, AYu Mayorov. 10th edition. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1-148 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
- Xu H, Fu S, Chen Y, et al. Smoking habits and benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(32):e4565. DOI:10.1097/MD.0000000000004565

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024

Исследование RUSS-AGE: маркеры углеводного обмена и их динамика в разных возрастных группах здоровой популяции РФ

А.К. Ильющенко^{✉1}, А.Е. Веряскина^{1,2}, Л.В. Мачехина¹, А.А. Мельницкая¹, О.Н. Ткачева¹, А.А. Тяжелников¹, В.С. Полуниин¹, А.В. Юмукян³, И.Д. Стражеско¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская поликлиника №220» Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Одной из важных задач современной науки является поиск ключевых биомаркеров старения различных систем организма. Параметры углеводного обмена играют важную роль в поддержании жизнедеятельности. С возрастом распространенность нарушений углеводного обмена увеличивается, однако динамика изменений отдельных маркеров остается недостаточно изученной. В связи с этим актуально исследовать закономерности изменений маркеров углеводного обмена в различных возрастных группах среди здоровых участников, что и является целью исследования RUSS-AGE.

Цель. Оценить изменения маркеров углеводного статуса (адипонектина, лептина, глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина и карбоксиметиллизина – КМЛ) в разных возрастных группах здоровой российской популяции.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» совместно с ГБУЗ «Городская поликлиника №220» г. Москвы. В исследуемую группу включались лица от 18 лет, которые подписывали форму информированного согласия; критериями исключения послужили наличие острого заболевания, обострение хронического заболевания или хирургического вмешательства в течение последнего месяца, хронические возраст-ассоциированные заболевания умеренной и тяжелой степени выраженности. Совершен забор образцов крови с дальнейшей оценкой маркеров старения: глюкоза (ферментативный ультрафиолетовый метод), инсулин (хемилюминесцентный иммуноферментный анализ), гликированный гемоглобин (калориметрический метод), КМЛ, адипонектин, лептин – иммуноферментный анализ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №59 от 13.09.2022). Статистический анализ проводился с помощью языка программирования R версии 4.4.0. Порог значимости для приводимых в статье значений *p*-value равен 0,05.

Результаты. В исследование включены 711 участников, которые распределены на 8 возрастных групп. По данным межгруппового сравнения выявлена статистически значимая прямая связь возраста с адипонектином ($p < 0,001$), глюкозой ($p < 0,001$) и гликированным гемоглобином ($p < 0,001$). Значимая корреляция с возрастом не выявлена у лептина ($p = 0,116$), инсулина ($p = 0,078$) и КМЛ ($p = 0,506$). После проведения статистического анализа методом построения линейных регрессий для оценки зависимости переменных от возраста установлено, что только адипонектин, глюкоза и гликированный гемоглобин значительно повышаются с возрастом ($p < 0,001$).

Заключение. В ходе исследования удалось выявить значимое повышение адипонектина, глюкозы и гликированного гемоглобина, при этом у лептина, инсулина и КМЛ значимая корреляция с возрастом утеряна.

Ключевые слова: старение, углеводный обмен, глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин, карбоксиметиллизин, адипонектин, лептин
Для цитирования: Ильющенко А.К., Веряскина А.Е., Мачехина Л.В., Мельницкая А.А., Ткачева О.Н., Тяжелников А.А., Полуниин В.С., Юмукян А.В., Стражеско И.Д. Исследование RUSS-AGE: маркеры углеводного обмена и их динамика в разных возрастных группах здоровой популяции РФ. Consilium Medicum. 2024;26(12):820–826. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203010

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Ильющенко Анна Константиновна – мл. науч. сотр. лаб. биомаркеров старения, врач-гериатр лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru; SPIN-код: 5507-2852

Веряскина Арина Евгеньевна – стажер лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», студентка фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Мачехина Любовь Викторовна – канд. мед. наук, зав. лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 6453-5835

Мельницкая Александра Андреевна – мл. науч. сотр. лаб. биомаркеров старения, врач-гериатр лаб. биомаркеров старения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 7716-9894

Ткачева Ольга Николаевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 6129-5809

Тяжелников Андрей Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Ю.П. Лисицина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 4251-4544

✉ Anna K. Ilyushchenko – junior researcher, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-3544-5347; Researcher ID: GXV-4937-2022; Scopus ID: 58304147800

Arina E. Veriaskina – trainee, Pirogov Russian National Research Medical University, Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0009-0008-6926-2195

Lubov V. Matchekhina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2028-3939; Researcher ID: Y-4534-2019

Aleksandra A. Melnitskaia – junior researcher, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0009-0858-2053

Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Director of the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-4193-688X

Andrey A. Tyazhelnikov – D. Sci. (Med.), Russian National Research Medical University. Researcher ID: ACK-4489-2022; Scopus ID: 57200694228

RUSS-AGE study: Markers of carbohydrate metabolism and their time course in different age groups of a healthy population of the Russian Federation

Anna K. Ilyushchenko^{✉1}, Arina E. Veriaskina^{1,2}, Lubov V. Matchekhina¹, Aleksandra A. Melnitskaia¹, Olga N. Tkacheva¹, Andrey A. Tyazhelnikov¹, Valeriy S. Polunin¹, Alexander V. Iumukian³, Irina D. Strazhesko¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³City Outpatient Clinic No. 220, Moscow, Russia

Abstract

Background. One of the important tasks of modern science is to search for key biomarkers of aging of various body systems. Parameters of carbohydrate metabolism play an essential role in maintaining vital activity. The prevalence of carbohydrate metabolism disorders increases with age, but the time course of changes in individual markers remains poorly understood. Therefore, it is important to investigate the patterns of changes in carbohydrate metabolism markers in different age groups among healthy participants, which is the objective of the RUSS-AGE study.

Aim. To evaluate changes in carbohydrate status markers (adiponectin, leptin, glucose, glycated hemoglobin, insulin, and carboxymethyllysine – CML) in different age groups of a healthy Russian population.

Materials and methods. The study was conducted at the Pirogov Russian National Research Medical University in collaboration with the Moscow City Outpatient Clinic No. 220. The study group included subjects 18 years of age and older who signed an informed consent form; the exclusion criteria were current acute disease, exacerbation of a chronic disease, surgical intervention within the last month, and moderate to severe chronic age-associated diseases. Blood samples were taken to measure aging markers: glucose (enzymatic ultraviolet method), insulin (chemiluminescent enzyme immunoassay), glycated hemoglobin (calorimetric method), CML, adiponectin, and leptin (enzyme immunoassay). The study was approved by the local ethics committee (Minutes No. 59 dated 13.09.2022). Statistical analysis was carried out using the R programming language version 4.4.0. The significance threshold for the *p*-value values given in the article is 0.05.

Results. The study included 711 participants, which were divided into eight age groups. According to the intergroup comparison, a statistically significant direct relationship of age with adiponectin ($p < 0.001$), glucose ($p < 0.001$), and glycated hemoglobin ($p < 0.001$) was found. No significant correlation with age was found for leptin ($p = 0.116$), insulin ($p = 0.078$), and CML ($p = 0.506$). After conducting a statistical analysis using linear regression to assess the dependence of variables on age, it was found that only adiponectin, glucose, and glycated hemoglobin significantly increase with age ($p < 0.001$).

Conclusion. The study showed a significant increase in adiponectin, glucose, and glycated hemoglobin, while leptin, insulin and CML had no significant correlation with age.

Keywords: aging, carbohydrate metabolism, glucose, insulin, glycated hemoglobin, carboxymethyllysine, adiponectin, leptin

For citation: Ilyushchenko AK, Veriaskina AE, Matchekhina LV, Melnitskaia AA, Tkacheva ON, Tyazhelnikov AA, Polunin VS, Iumukian AV, Strazhesko ID. RUSS-AGE study: Markers of carbohydrate metabolism and their time course in different age groups of a healthy population of the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):820–826. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203010

Введение

В настоящее время наблюдаются значительные изменения в структуре населения, обусловленные увеличением средней продолжительности жизни. Если в 2015 г. число людей старше 65 лет составило 617 млн (8,5% всего населения), то к 2050 г. ожидается, что оно возрастет до 1,6 млрд человек, что составит приблизительно 17% от общей численности населения [1]. По этой причине обеспечение здорового и активного долголетия для растущего числа пожилых людей становится критически важным вопросом современного общества.

Хотя с возрастом риск развития различных заболеваний достоверно повышается, состояние здоровья пожилых людей может существенно различаться. Это подтверждает, что хронологический возраст не всегда является точным показателем изменений, происходящих в организме, и не учитывает фактическое снижение его биологических функций. В связи с этим крайне важно определение биоло-

гического возраста, оценка которого основывается на анализе ряда биомаркеров, отражающих реальное состояние организма.

В процессе старения происходят изменения углеводного обмена, которые впоследствии повышают восприимчивость организма к развитию различных патологических состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания и преждевременную смертность от них [1]. Кроме того, с нарушением метаболизма углеводов связаны такие нейродегенеративные заболевания, как болезни Альцгеймера и Паркинсона [2].

В связи с многофакторным влиянием углеводного обмена на состояние организма изучение его биомаркеров становится необходимым для прогнозирования темпов старения и риска развития возраст-ассоциированных заболеваний.

Изменения метаболизма глюкозы оказывают влияние на секрецию инсулина, повышенные концентрации которого

Полунин Валерий Сократович – д-р мед. наук, проф. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Ю.П. Лисицина ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 3491-4908

Иумукян Александр Викторович – врач-методист ГБУЗ «Городская поликлиника №220». SPIN-код: 6253-0419

Стражеско Ирина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по трансляционной медицине ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». SPIN-код: 9049-7884

Valeriy S. Polunin – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2681-8527; Researcher ID: AAB-7629-2021; Scopus ID: 54889951800

Alexander V. Iumukian – medical methodologist, City Outpatient Clinic No. 220. ORCID: 0000-0002-2529-8283

Irina D. Strazhesko – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3657-0676

приводят к значительному клеточному стрессу, дисфункции митохондрий и повышенному образованию свободных радикалов [1, 2]. Также гиперинсулинемия и сопутствующая ей инсулинорезистентность являются важными факторами риска сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний. В работах на мышиных моделях и людях показано, что повышенные концентрации инсулина преобразуют фенотип гепатоцитов, адипоцитов и нейронов на характерный для стареющих клеток [2]. Таким образом, инсулин может играть существенную роль в развитии возрастных заболеваний и ускорении темпов старения. С учетом прямой связи гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с уровнем глюкозы он также является предиктором многих возраст-ассоциированных заболеваний. Также некоторые пути формирования карбоксиметиллизина (КМЛ), относящегося к конечным продуктам гликирования, требуют участия глюкозы [3]. Роль КМЛ в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний является предметом научных дискуссий. Неоспорима связь углеводного обмена и жировой ткани, возрастные изменения клеточных процессов которой влияют на синтез и секрецию адипокинов. Одним из них является адипонектин, который обладает большим влиянием на процессы метаболизма и общее состояние организма [2]. Показано, что он повышает чувствительность к инсулину, предупреждая развитие СД 2, благоприятно влияет на липидный профиль и обладает антиатеросклеротическим эффектом [4, 5]. Все перечисленное свидетельствует о роли адипокина в процессе старения, поэтому изучение трендов его изменений имеет большое значение.

Другим адипокином является лептин, который помимо периферической активности способен проходить через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на структуру центральной нервной системы. Таким образом, он модулирует пищевое поведение, расход энергии, обмен жиров и глюкозы, а также сердечно-сосудистый тонус, включая артериальное давление и активность симпатической нервной системы [6]. Поскольку многие из этих процессов крайне важны для организма, резистентность к нему может привести к повышенному риску развития метаболических заболеваний, включая ожирение, СД 2 и артериальную гипертензию [6].

Таким образом, нарушения углеводного обмена и жировой ткани приводят к ускоренным темпам старения и сокращению продолжительности жизни. При этом возраст является сильнейшим из известных на данный момент факторов риска нарушений метаболизма углеводов [1]. Именно поэтому анализ тенденций приведенных биомаркеров в процессе здорового старения позволит улучшить понимание механизмов, заложенных в возрастных изменениях.

Материалы и методы

Поперечное когортное исследование проведено в период с 2022 по 2024 г. в рамках совместной работы обособленного структурного подразделения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» совместно с ГБУЗ «Городская поликлиника №220» г. Москвы.

Критерии включения:

- 1) подписанная форма информированного согласия;
- 2) возраст 18 лет и старше на момент включения в исследование.

Критерии невключения:

- 1) наличие острого заболевания, обострения хронического заболевания или хирургическое вмешательство в течение последнего месяца;
- 2) хронические возраст-ассоциированные заболевания умеренной и тяжелой степени выраженности.

Совершен забор образцов крови участников с дальнейшей оценкой маркеров старения: глюкоза (ферментативный УФ-метод), инсулин (хемилюминесцентный иммунофер-

ментный анализ), HbA_{1c} (калориметрический метод), КМЛ, адипонектин, лептин – иммуноферментный анализ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №59 от 13.09.2022).

Статистический анализ проводился с помощью языка программирования R версии 4.4.0. На первом этапе проведен анализ данных методами описательной статистики. Для проверки выборок на отклонения от нормального распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Числовые переменные оказались с распределением, отличным от нормального, описаны следующим образом: число непропущенных значений (N); медиана (Me); значения 1 и 3-го квартиля (Q1; Q3). Для сравнения групп использовались критерий Манна–Уитни в случае двух групп и критерий Краскелла–Уоллиса – если групп более чем две. Категориальные переменные описаны с помощью абсолютных и относительных чисел участников. Для сравнения использовались критерий χ^2 и точный критерий Фишера.

Порог значимости для приводимых в статье значений *p*-value равен 0,05.

Для оценки связи лабораторных маркеров с возрастом использовался метод графического представления результатов оценки линейных регрессий для построения кривой связи переменных. Если *p*-value < 0,05 для анализа биомаркера, то биомаркер меняется с возрастом. Направление линии вверх указывает на положительную ассоциацию маркера с возрастом, направление линии тренда вниз – на отрицательную ассоциацию.

Результаты

В исследование включены 711 участников, которые распределены в 8 возрастных групп, общая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

Для оценки динамики маркеров углеводного обмена проведено межгрупповое сравнение, результаты которого представлены в табл. 2.

По результатам межгруппового сравнения получены следующие результаты: медианные значения глюкозы, HbA_{1c} и инсулина во всех возрастных группах не выходят за пределы референсных значений. Для адипонектина, лептина и КМЛ референсные значения отсутствуют в связи с малой распространенностью в клинической практике. По данным межгруппового сравнения выявлена статистически значимая корреляция в разных возрастных группах с адипонектином (*p* < 0,001), глюкозой (*p* < 0,001), HbA_{1c} (*p* < 0,001).

В ходе исследования проведен анализ линейных регрессий для каждого маркера углеводного обмена. Показано, что концентрация адипонектина достоверно (*p* < 0,001) возрастает с увеличением возраста (результаты представлены на рис. 1). Результаты 1 и 3-го квартилей также имеют тенденцию к увеличению значений с возрастом, при этом разница между ними также растет, увеличиваясь в 2 раза в группе 89–99 лет по сравнению с группой 18–29 лет. Также, судя по оценке квартилей Q1 и Q3, имел место большой разброс данных (см. табл. 2).

Уровень глюкозы также значимо меняется с возрастом в сторону увеличения (*p* < 0,001); рис. 2. Q1 и Q3 тоже линейно растут с возрастом, при этом увеличивается и разница между ними (см. табл. 2).

При проведении анализа для HbA_{1c} получены данные о его достоверном повышении с возрастом в (*p* < 0,001) в группах здоровых добровольцев российской популяции (рис. 3). Значения Q1 и Q3 также повышаются с возрастом, разрыв между ними сохраняется примерно одинаковым (см. табл. 2).

В то же время концентрации лептина (*p* = 0,116), инсулина (*p* = 0,078), КМЛ (*p* = 0,506) с возрастом значимо не меняются (рис. 4–6). Данные Q1, Q3 лептина, инсулина и в особенности КМЛ свидетельствуют об очень большом разбросе данных (см. табл. 2).

Таблица 1. Общая характеристика исследуемой группы

Переменная	Параметр	18–29 лет (n=106)	30–39 лет (n=107)	40–49 лет (n=99)	50–59 лет (n=106)	60–69 лет (n=98)	70–79 лет (n=92)	80–89 лет (n=70)	90–97 лет (n=33)	p-value (между группами скорректировано, FDR)
Возраст, лет	Median (Q1–Q3)	25 (22–28)	34 (32–37)	44 (41–46,5)	54 (52–56,75)	64 (62–67)	74,5 (72–77)	84 (82–85)	93 (91–94)	<0,001
Пол (n=711), абс. (%)	Женщины	66 (62,26)	74 (69,16)	77 (77,78)	77 (72,64)	84 (84,85)	84 (91,3)	55 (78,57)	25 (78,12)	<0,001
	Мужчины	40 (37,74)	33 (30,84)	22 (22,22)	29 (27,36)	15 (15,15)	8 (8,7)	15 (21,43)	7 (21,88)	
Тип населенного пункта (n=711), абс. (%)	Городской	106 (100)	106 (99,07)	97 (97,98)	102 (96,23)	99 (100)	92 (100)	67 (95,71)	32 (100)	0,047
	Сельский	0 (0)	1 (0,93)	2 (2,02)	4 (3,77)	0 (0)	0 (0)	3 (4,29)	0 (0)	
Проживание (n=710), абс. (%)	В семье	65 (61,32)	90 (84,11)	87 (87,88)	88 (83,02)	69 (69,7)	35 (38,04)	29 (42,03)	13 (40,62)	<0,001
	Интернат/дом престарелых/инвалидов и пр.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,45)	0 (0)	
	Один/одна	23 (21,7)	13 (12,15)	12 (12,12)	17 (16,04)	29 (29,29)	57 (61,96)	39 (56,52)	18 (56,25)	
	Совместное проживание (общее/с друзьями)	18 (16,98)	4 (3,74)	0 (0)	1 (0,94)	1 (1,01)	0 (0)	0 (0)	1 (3,12)	
Семейное положение (n=710), абс. (%)	Брак без регистрации	10 (9,43)	11 (10,28)	9 (9,09)	7 (6,6)	4 (4,04)	1 (1,09)	1 (1,45)	0 (0)	<0,001
	Вдовец/вдова	1 (0,94)	0 (0)	2 (2,02)	5 (4,72)	26 (26,26)	48 (52,17)	43 (62,32)	27 (84,38)	
	Женат/замужем	24 (22,64)	63 (58,88)	62 (62,63)	64 (60,38)	40 (40,4)	14 (15,22)	14 (20,29)	3 (9,38)	
	Никогда не был женат/замужем	69 (65,09)	23 (21,5)	8 (8,08)	5 (4,72)	3 (3,03)	3 (3,26)	3 (4,35)	1 (3,12)	
	Разведен/разведена/живут раздельно	2 (1,89)	10 (9,35)	18 (18,18)	25 (23,58)	26 (26,26)	26 (28,26)	8 (11,59)	1 (3,12)	
Образование (n=710), абс. (%)	Высшее	89 (83,96)	92 (85,98)	84 (84,85)	84 (79,25)	76 (76,77)	54 (58,7)	47 (68,12)	20 (62,5)	<0,001
	Начальное или ниже	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,09)	1 (1,45)	4 (12,5)	
	Среднее	16 (15,09)	6 (5,61)	5 (5,05)	14 (13,21)	18 (18,18)	30 (32,61)	19 (27,54)	4 (12,5)	
	Ученая степень	1 (0,94)	9 (8,41)	10 (10,1)	8 (7,55)	5 (5,05)	7 (7,61)	2 (2,9)	4 (12,5)	
Работа в настоящее время (n=710), абс. (%)	Да	94 (88,68)	102 (95,33)	98 (98,99)	83 (78,3)	34 (34,34)	8 (8,7)	2 (2,9)	1 (3,12)	<0,001
	Нет	12 (11,32)	5 (4,67)	1 (1,01)	23 (21,7)	65 (65,66)	84 (91,3)	67 (97,1)	31 (96,88)	

Обсуждение

Данное исследование направлено на изучение тенденций биомаркеров углеводного обмена в различных возрастных группах здоровых лиц. Предыдущие исследования не включали в себя анализ аналогичной комбинации показателей, особенно в российской популяции. Выбранное нами сочетание биомаркеров позволяет произвести комплексную оценку возрастных изменений углеводного обмена и жировой ткани. В результате установлено, что уровни глюкозы, HbA_{1c} и адипонектина достоверно увеличиваются с

возрастом, в то время как концентрации инсулина, КМЛ и лептина значимо не меняются.

Схожие по дизайну исследования уровня адипонектина проводились в Японии на выборке из 21 100 человек и в США при участии 182 добровольцев от 32 до 75 лет [5, 7]. Несмотря на колоссальную разницу в числе участников и более узкий возрастной диапазон во втором исследовании, в обеих работах выявлена значимая положительная корреляция между адипонектином и возрастом. Предполагаемый механизм этого повышения заключается в снижении

Таблица 2. Параметры углеводного обмена в разных возрастных группах исследования RUSS-AGE

Маркер, Ме (Q1 – Q3)	18–29 лет (n=106)	30–39 лет (n=107)	40–49 лет (n=99)	50–59 лет (n=106)	60–69 лет (n=98)	70–79 лет (n=92)	80–89 лет (n=70)	90–97 лет (n=33)	p-value (между группами скорректировано, FDR)
Адипонектин, мкг/мл	13,42 (9,17–23,33)	13,52 (8,09–21,26)	11,48 (6,7–25,27)	12,32 (7,2–17,83)	11,94 (9,58–19,58)	23,16 (12,4–31,49)	23,8 (12,33–35,03)	31,49 (21,55–48,33)	<0,001
Лептин, нг/мл	14,58 (7,46–61,04)	15,23 (6,33–37,11)	19,54 (6,76–39,23)	13,84 (5,39–30,76)	13,41 (6,38–28,26)	18,41 (10,7–36,47)	25,18 (10,89–51,09)	27,07 (11,23–92,8)	0,116
HbA _{1c} , %	5,1 (4,9–5,3)	5,1 (4,9–5,4)	5,3 (5–5,6)	5,5 (5,3–5,7)	5,5 (5,4–5,8)	5,7 (5,43–5,9)	5,8 (5,57–6,2)	5,9 (5,55–6,1)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,3 (4,06–4,56)	4,32 (4,16–4,59)	4,46 (4,26–4,89)	4,55 (4,26–4,92)	4,61 (4,34–5,02)	4,88 (4,57–5,28)	4,89 (4,56–5,6)	4,75 (4,5–5,41)	<0,001
Инсулин, мкЕд/мл	9,04 (6,78–12,34)	7,69 (6,12–10,37)	8,26 (5,68–11,09)	7,08 (5,31–10,45)	8,48 (6,32–11,84)	9,59 (6,67–12,25)	8,71 (6,31–12,16)	8,86 (6,04–12,95)	0,078
КМЛ, нг/мл	216,35 (96,01–443,51)	155,84 (94,18–499,03)	181,02 (80,0–377,81)	227,06 (93,84–445,98)	199,16 (86,06–421,25)	236,62 (124,18–387,21)	281,74 (77,75–498,24)	180,36 (46,22–588,26)	0,506

Рис. 1. Изменение уровня адипонектина с возрастом.

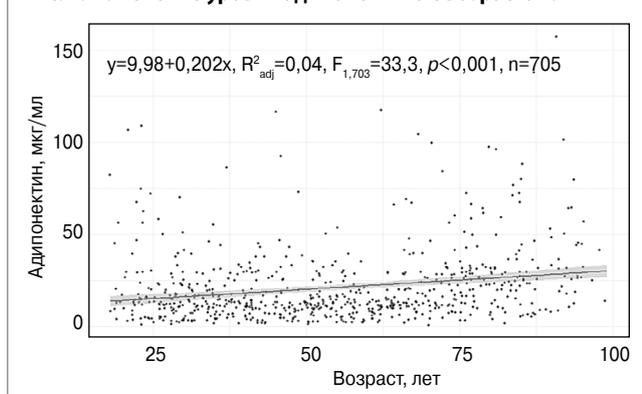
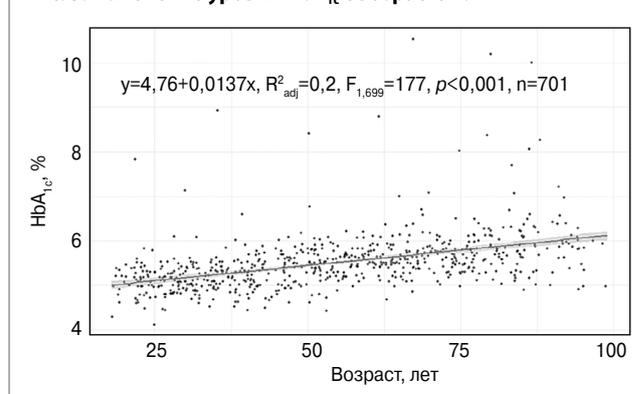
Рис. 3. Изменение уровня HbA_{1c} с возрастом.

Рис. 2. Изменение уровня глюкозы с возрастом.

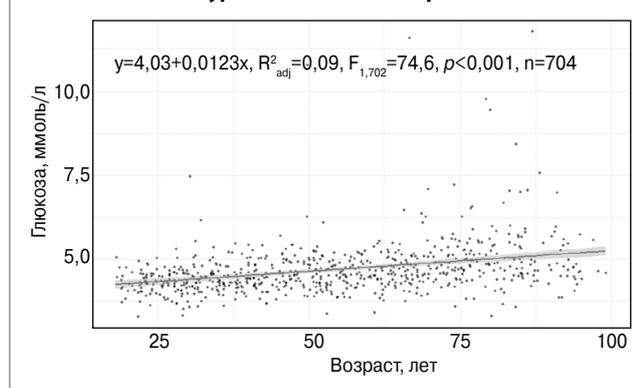
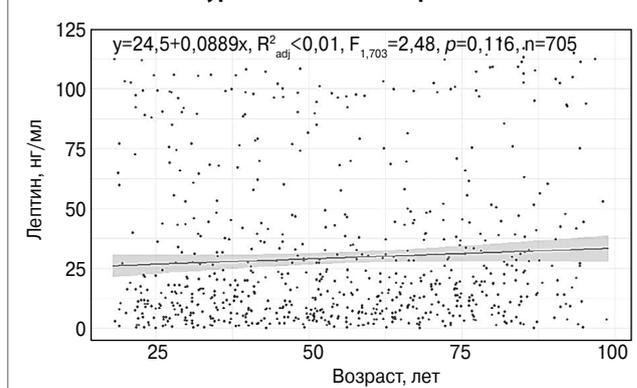


Рис. 4. Изменение уровня лептина с возрастом.



темпов биодegradации адипонектина с возрастом в ходе ухудшения работы почек. Этому соответствуют данные об обратной связи скорости клубочковой фильтрации с концентрацией адипонектина [8]. В польском исследовании на 125 добровольцах, разделенных на группы по возрасту и полу с учетом индекса массы тела, у женщин значимой корреляции между адипонектином и возрастом не выявлено ($p=0,5$), а у мужчин подъем концентрации наблюдался только в возрасте старше 70 лет [8]. По сравнению с исследованием RUSS-AGE выборка оказалась гораздо меньше, а распределение по возрасту – не таким равномерным, это могло сказаться на разнице результатов. Также повышение адипонектина у пожилых мужчин может быть обусловлено градуальным снижением концентрации тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата, которые ингибируют секрецию адипокина [3, 5]. Учитывая рост распространенно-

сти метаболических заболеваний с возрастом, повышение адипонектина может иметь защитный характер [1]. Благодаря антиатеросклеротическому, противовоспалительному и кардиопротективному действию, а также способности повышать чувствительность к инсулину адипонектин обеспечивает более благоприятный профиль старения [9]. В то же время долгожители, в значительно меньшей степени подверженные развитию метаболических нарушений, имеют более высокие концентрации адипонектина [4].

Наше исследование не показало значимых изменений концентрации лептина с возрастом. Однако в аналогичной работе показано, что уровень в плазме крови у пациентов старше 60 лет снижен на 53% по сравнению с более молодой группой [10]. В двух других работах выявлены половые различия в тенденциях изменения лептина. Так, в американском исследовании показано возрастное повышение

Рис. 5. Изменение уровня инсулина с возрастом.



лептина у женщин, без его изменения у мужчин, а в польском исследовании, наоборот, он повышался у мужчин, у женщин же корреляция с возрастом не выявлена [11, 12]. По сравнению с RUSS-AGE оба исследования проведены на гораздо меньших выборках – 70 и 114 человек.

Результаты нашего исследования показали статистически значимое увеличение глюкозы, которое также выявлено в других аналогичных работах. Одно из исследований проводилось на 771 человеке, у которых измерялся уровень глюкозы натощак и после глюкозотолерантного теста [13]. В данной работе размер выборки и возрастной диапазон оказались близки к тем, что использовались в RUSS-AGE, вероятно, это обуславливает схожие результаты. Другое исследование, проводившееся на 67 пожилых и 21 молодом участнике, что значительно меньше, чем в RUSS-AGE, также выявило положительную корреляцию с возрастом ($p < 0,001$) [14]. Несмотря на разные размеры выборок и дизайны исследований, многие исследования подтверждают повышение уровня глюкозы с возрастом у здоровых людей. Предположительно, это происходит за счет снижения темпов ее утилизации, которое, с одной стороны, может быть связано с возрастным снижением скорости метаболической активности [15]. С другой стороны, причиной может быть снижение чувствительности тканей к инсулину, которое происходит как из-за процессов старения напрямую, так и из-за возрастного изменения состава тела. В частности, увеличение количества жировой ткани является серьезным фактором риска развития инсулинорезистентности [1]. Также с возрастом ухудшается работа β -клеток поджелудочной железы и уменьшается количество мышечной ткани, которая потребляет значительную часть глюкозы [16].

Помимо этого наши результаты показывают повышение HbA_{1c} с возрастом. Аналогичные результаты показаны в ходе анализа множественной линейной регрессии в исследовании на 4748 жителей Тайваня в возрасте от 30 до 70 лет [17]. В американском исследовании на 5743 участниках также получена положительная корреляция с возрастом, при этом увеличение уровня HbA_{1c} составило 0,010–0,014 единиц в год в зависимости от популяции [18]. В то же время в китайском исследовании в ходе линейного регрессионного анализа показано, что уровни HbA_{1c} увеличиваются в среднем на 0,020% за 10 лет. Эти данные получены на 18 265 пациентах, у которых ранее не диагностирован СД [18]. Таким образом, полученные нами результаты подтверждены во всех перечисленных исследованиях, а также при участии людей разных национальностей, что позволяет сделать вывод о достоверности полученного нами тренда. Это, вероятно, связано с возрастной гипергликемией, которая ведет к повышению уровня HbA_{1c} [1]. Также на повышение уровня HbA_{1c} может оказывать влияние увеличение скорости гликирования, связанное со старением [18].

Полученные результаты показали отсутствие значимых изменений инсулина с возрастом ($p = 0,078$). В исследовании D. Muller и соавт. на 771 добровольце от 20 до 96 лет так-

Рис. 6. Изменение уровня КМЛ с возрастом.



же не выявлено корреляции возраста с уровнем инсулина натощак [13]. Вероятно, схожие с нашими результаты получены вследствие анализа в похожих возрастных диапазонах с равномерным распределением лиц разных возрастов. Помимо этого два исследования проводились на изолированных группах молодых ($23,7 \pm 0,8$ года, 28 ± 1 год) и пожилых ($70,1 \pm 0,7$ года, 70 ± 1 год) людей общим числом 291 человек [14, 19]. В обоих случаях результаты показали, что ни концентрация инсулина натощак, ни пиковая концентрация не различались между группами. Таким образом, несмотря на различные дизайны исследований и размеры выборок, общая тенденция к отсутствию корреляции инсулина с возрастом прослеживается во многих работах и подтверждается в нашем исследовании. Показано, что поддержание стабильного низкого уровня инсулина и минимизация активности его сигнальных путей способствуют увеличению продолжительности жизни [2]. Так, долгожители имеют низкие уровни инсулина натощак и более высокую чувствительность к нему по сравнению с пожилыми людьми [4]. Высокие концентрации инсулина приводят к клеточному стрессу и преждевременному старению в ходе избыточного липогенеза, накопления нефункциональных полипептидов, нарушения аутофагии, дисфункции митохондрий и повышения уровня свободных радикалов [2].

По нашим данным, КМЛ не изменяется значимо в возрастных группах ($p = 0,506$), однако аналогичные по дизайну работы выявили его повышение. Одно из исследований проводилось в Китае на 1196 образцах плазмы крови доноров. В нем выявлена значимая положительная корреляция КМЛ с возрастом у мужчин ($p < 0,001$), но не у женщин ($p = 0,053$) [20]. В отличие от нашего исследования здесь отсутствовал отбор образцов исключительно от здоровых пациентов, что могло исказить результаты. Другие два исследования проводились в США на участниках от 18 до 45 и старше 60 лет, число составило 325 и 172 соответственно [21, 22]. Оба исследования в отличие от RUSS-AGE проводились на небольших выборках, а также изучали отдельные возрастные группы, что важно учитывать из-за большой вариабельности КМЛ, подтвержденной нашими данными. Также оба исследования проводились в Америке, где типичный рацион питания существенно отличается от российского, а на уровень КМЛ влияет его количество в потребляемой пище [23]. Накопление КМЛ негативно влияет на состояние организма из-за его способности повреждать ткани в ходе модификации структуры белка, его конформации, образования свободных радикалов и индукции воспаления хронического воспаления [3].

Заключение

В ходе исследования выявлены тенденции, характерные для здоровых людей от 18 до 97 лет. Отсутствие изменений лептина коррелирует с данными о здоровом старении долгожителей и может быть связано с сохранением нормального индекса массы тела и чувствительности к адипокину. Способность адипонектина противодействовать развитию за-

болеваний сердечно-сосудистой системы, воспаления и его увеличение с возрастом, предположительно, могут замедлять процессы старения, а его способность улучшать чувствительность к инсулину могла способствовать отсутствию изменений последнего. С возрастом уровни глюкозы и HbA_{1c} увеличиваются и у здоровых лиц. Но их медианные показатели должны оставаться в пределах референсных значений для предупреждения развития гипер- или гипoinsулинемии и накопления конечных продуктов гликирования. Однако для окончательных выводов о динамике маркеров углеводного обмена в здоровой популяции Российской Федерации необходимы проспективные исследования.

Ограничения исследования

Одним из ограничений является состав выборки, так как в исследовании приняли участие преимущественно жители Центральной России. РФ – государство с большим числом и неравномерным распределением людей разных национальностей, что также может оказывать влияние на характер изменения углеводного обмена с возрастом. Поэтому для создания репрезентативной выборки российского населения необходим сбор данных по всей стране с учетом этого фактора.

Другим ограничением исследования стало число участников в группе 89–99 лет, что значительно меньше по сравнению с другими группами. Этот факт обусловлен малым числом здоровых людей в преклонном возрасте. В связи с этим возникает вопрос о репрезентативности отобранных добровольцев в пожилом возрасте. Вероятно, начиная с определенного возраста, участники исследования обладают более благоприятными характеристиками здоровья, чем среднестатистический человек того же возраста.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №59 от 13.09.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 59, 13.09.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Исследование выполнено при грантовой поддержке АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» в рамках договора НИР 0903-13/23-НИР от 16.06.2023.

Funding source. The study was carried out with the grant support of the Moscow Center for Healthcare Innovations under the research agreement 0903-13/23-НИР dated 16.06.2023.

Литература/References

1. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res*. 2018;123(7):886-904. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.312806
2. Kolb H, Kempf K, Martin S. Insulin and aging – a disappointing relationship. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1261298. DOI:10.3389/fendo.2023.1261298
3. Delgado-Andrade C. Carboxymethyl-lysine: thirty years of investigation in the field of AGE formation. *Food Funct*. 2016;7(1):46-57. DOI:10.1039/c5fo00918a
4. Arai Y, Kamide K, Hirose N. Adipokines and Aging: Findings From Centenarians and the Very Old. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:142. DOI:10.3389/fendo.2019.00142
5. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-69. DOI:10.1007/s00125-003-1074-z
6. Kim JG, Lee BJ, Jeong JK. Temporal Leptin to Determine Cardiovascular and Metabolic Fate throughout the Life. *Nutrients*. 2020;12(11):3256. DOI:10.3390/nu12113256
7. Obata Y, Yamada Y, Takahi Y, et al. Relationship between serum adiponectin levels and age in healthy subjects and patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(2):204-10. DOI:10.1111/cen.12041
8. Adamczak M, Rzepka E, Chudek J, Wiecek A. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(1):114-8. DOI:10.1111/j.1365-2265.2004.02182.x
9. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63. DOI:10.1002/cphy.c170046
10. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(11):3909-13. DOI:10.1210/jcem.81.11.8923837
11. Moller N, O'Brien P, Nair KS. Disruption of the relationship between fat content and leptin levels with aging in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):931-4. DOI:10.1210/jcem.83.3.4620
12. Roszkowska-Gancarz M, Jonas M, Owczarzak M, et al. Age-related changes of leptin and leptin receptor variants in healthy elderly and long-lived adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(3):365-71. DOI:10.1111/ggi.12267
13. Muller DC, Elahi D, Tobin JD, Andres R. Insulin response during the oral glucose tolerance test: the role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution. *Aging (Milano)*. 1996;8(1):13-21. DOI:10.1007/BF03340110
14. Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*. 2003;52(7):1738-48. DOI:10.2337/diabetes.52.7.1738
15. Sakurai M, Motoike IN, Hishinuma E, et al. Identifying critical age and gender-based metabolic shifts in a Japanese population of the Tohoku Medical Megabank cohort. *Sci Rep*. 2024;14(1):15681. DOI:10.1038/s41598-024-66180-0
16. Ma Q, Liu H, Xiang G, et al. Association between glycated hemoglobin A1c levels with age and gender in Chinese adults with no prior diagnosis of diabetes mellitus. *Biomed Rep*. 2016;4(6):737-40. DOI:10.3892/br.2016.643
17. Huang SH, Huang PJ, Li JY, et al. Hemoglobin A1c Levels Associated with Age and Gender in Taiwanese Adults without Prior Diagnosis with Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3390. DOI:10.3390/ijerph18073390
18. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1991-6. DOI:10.2337/dc08-0577
19. Basu R, Dalla Man C, Campioni M, et al. Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction. *Diabetes*. 2006;55(7):2001-14. DOI:10.2337/db05-1692
20. Wang D, Wang J, Liu X, et al. Quantifying carboxymethyl lysine and carboxyethyl lysine in human plasma: clinical insights into aging research using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *BMC Biotechnol*. 2024;24:12. DOI:10.1186/s12896-024-00838-5
21. Vlassara H, Cai W, Goodman S, et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4483-91. DOI:10.1210/jc.2009-0089
22. Uribarri J, Cai W, Peppas M, et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(4):427-33. DOI:10.1093/gerona/62.4.427
23. Poulsen MW, Hedegaard RV, Andersen JM, et al. Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol*. 2013;60:10-37. DOI:10.1016/j.fct.2013.06.052

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024

Динамический мониторинг клинических исходов у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа по данным повторного обследования в мобильном лечебно-профилактическом модуле Диамобиль

О.К. Викулова^{✉1}, А.В. Железнякова¹, Д.В. Кутакова¹, М.А. Старцева², М.А. Исаков¹, А.А. Серков¹, А.П. Першина-Милюткина¹, Н.П. Трубицына¹, Е.М. Мацюк¹, Н.Б. Смирнова¹, А.А. Толкачева¹, К.В. Сорокина¹, З.А. Кули-Заде¹, М.В. Шестакова¹, Н.Г. Мокрышева¹

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

²ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», Архангельск, Россия

Аннотация

Обоснование. Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) является тяжелым заболеванием, ассоциированным с сокращением продолжительности жизни. Осознание причин и методов воздействия на снижение рисков представляет высокую актуальность для разработки мер по уменьшению количества потерянных лет жизни при СД 1.

Цель. Оценить клинические исходы: частоту развития диабетических осложнений и структуру причин смерти у пациентов с СД 1, прошедших обследование в мобильном лечебно-профилактическом модуле Диамобиль в Архангельской области в 2005 и 2023 гг.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись пациенты с СД 1, обследованные в мобильном лечебно-профилактическом центре Диамобиль в Архангельской области в 2005 г. (n=319), у которых на протяжении 18-летнего периода прослежены витальный статус, клинические параметры и частота осложнений. На момент 2023 г. из 319 человек первичной когорты 61 пациент умер, 206 находились в статусе «жив» и 52 выбыли из анализа. Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica v.13.3.

Результаты. В динамической когорте (n=206) на момент 2023 г. медиана возраста пациентов составила 40 лет [34; 55], длительность СД – 28 лет [24; 33], доля женщин – 55%. По сравнению с 2005 г. отмечались сопоставимые показатели гликированного гемоглобина, увеличение индекса массы тела (21,9 кг/м² vs 25,1 кг/м²) и доли пациентов с ожирением с 3,1 до 11,2% (p=0,006), снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (103,1 мл/мин/1,73 м² vs 86,4 мл/мин/1,73 м²; p<0,001) и повышение частоты диабетических осложнений: хронической болезни почек (ХБП) любой стадии с 24,9 до 69,4%, ХБП С3а-стадии с 0,5 до 7,4% (p=0,003), диабетической ретинопатии – с 26,4 до 74,6%, диабетической нейропатии – с 25,9 до 78,2% (p<0,001), что отражает длительное воздействие фактора гипергликемии. По результатам анализа структуры смертности по непосредственной причине установлено, что наиболее частыми причинами смерти были болезни системы кровообращения: кумулятивно инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность и другие сердечно-сосудистые заболевания – 42,6%; смерть вследствие гипогликемических и кетоацидотических ком суммарно – 3,2%, терминальной ХБП – 14,8%. Умершие пациенты характеризовались большей длительностью СД (13 лет vs 8 лет), более высокими показателями гликированного гемоглобина (9,4% vs 8,4%), липидного профиля (холестерин 4,77 ммоль/л vs 4,41 ммоль/л; триглицериды 1,31 ммоль/л vs 0,98 ммоль/л) и альбуминурии (70 мг/ммоль vs 6 мг/ммоль; p<0,001).

Заключение. Контрольные эпидемиологические исследования посредством мобильного лечебно-профилактического центра Диамобиль могут позиционироваться в качестве оптимального метода охвата обследованием когорт риска для оценки динамических показателей в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетические осложнения, Диамобиль, причины смерти, продолжительность жизни

Для цитирования: Викулова О.К., Железнякова А.В., Кутакова Д.В., Старцева М.А., Исаков М.А., Серков А.А., Першина-Милюткина А.П., Трубицына Н.П., Мацюк Е.М., Смирнова Н.Б., Толкачева А.А., Сорокина К.В., Кули-Заде З.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Динамический мониторинг клинических исходов у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа по данным повторного обследования в мобильном лечебно-профилактическом модуле Диамобиль. Consilium Medicum. 2024;26(12):827–836. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203085

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Викулова Ольга Константиновна** – д-р мед. наук, доц., зав. отд. эпидемиологии эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru; SPIN-код: 9790-2665

Железнякова Анна Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. эпидемиологии эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 8102-1779

Кутакова Дарья Вячеславовна – врач-эндокринолог отд. эпидемиологии эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 8534-2190

Старцева Мария Александровна – зав. эндокринологическим центром ГБУЗ АО АОКБ

Исаков Михаил Андреевич – канд. биол. наук, технический специалист отд. эпидемиологии эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 5870-8933

Серков Алексей Андреевич – вед. инженер ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 7593-0039

Першина-Милюткина Анастасия Павловна – врач-статистик отд. эпидемиологии эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 6392-5111

Трубицына Наталья Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 8816-8380

Мацюк Елизавета Мирославовна – врач-эндокринолог отд. ния диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

[✉]**Olga K. Vikulova** – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0571-8882

Anna V. Zheleznyakova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-9524-0124

Daria V. Kutakova – endocrinologist, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0001-6838-9487

Maria A. Startseva – Center Head, Arkhangelsk Regional Clinical Hospital

Mikhail A. Isakov – Cand. Sci. (Biol.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0001-9760-1117

Aleksey A. Serkov – Leading Engineer, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-3398-5603

Anastasiya P. Pershina-Miliutina – medical statistician, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-9462-8522

Natalia P. Trubitsyna – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-3838-8285

Elizaveta M. Matsiuk – endocrinologist, Endocrinology Research Centre

Follow up of clinical outcomes in type 1 diabetic patients according to the results of dynamic examination in the mobile center "Diamobil"

Olga K. Vikulova^{✉1}, Anna V. Zheleznyakova¹, Daria V. Kutakova¹, Maria A. Startseva², Mikhail A. Isakov¹, Aleksey A. Serkov¹, Anastasiia P. Pershina-Miliutina¹, Natalia P. Trubitsyna¹, Elizaveta M. Matsiuk¹, Natalia B. Smirnova¹, Anna A. Tolkacheva¹, Kliya V. Sorokina¹, Zubeyda A. Kuli-Zade¹, Marina V. Shestakova¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

Abstract

Background. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a severe disease associated with reduced life expectancy. Understanding the causes and methods of reducing risks for this cohort is highly relevant for developing measures to reduce the number of years lost.

Aim. To assess clinical outcomes: the frequency of diabetic complications, structure of mortality among T1DM patients who were examined at dynamic examination in the mobile center "Diamobil" in the Arkhangelsk region in 2005 and 2023.

Materials and methods. The study was conducted on a cohort of patients with T1DM, examined at "Diamobil" in Arkhangelsk region in 2005 (n=319), with dynamic follow up of vital and clinical status, clinical parameters and frequency of complications over an 18-year period. At 2023, out of 319 people in the primary cohort – 61 patients died, 206 were in "alive" status and 52 were removed from analysis. Statistical analysis is performed with the help of Statistics v.13.3.

Results. In the dynamic cohort (n=206) at 2023 median age of patients was 40 years [34; 55], duration of DM – 28 years [24; 33], percentage of women – 55%. Compared to 2005, glycosylated hemoglobin was comparable, there were an increase in body mass index (21.9 kg/m² vs 25.1 kg/m²) and obesity rate from 3.1 to 11.2% (p=0.006), a decrease in estimated glomerular filtration rate (103.1 ml/min/1.73 mm² vs 86.4 ml/min/1.73 mm²; p<0.001) and increased frequency of diabetic complications: chronic kidney disease (CKD) any stage from 24.9 to 69.4%, Stage 3a CKD from 0.5 to 7.4% (p=0.003), diabetic retinopathy from 26.4 to 74.6%, diabetic neuropathy from 25.9 to 78.2% (p<0.001), which reflects the long-term effect of the hyperglycemia factor. Based on the results of the analysis of mortality structure by proximal cause, it was established that the most frequent causes of death were cardiovascular disease – myocardial infarction, acute cerebral circulation disorder, heart failure and other cardiovascular diseases – 42.6%; death due to hypoglycemic and ketoacidotic coma – 3.2%, terminal cardiovascular disease – 14.8%. Deceased patients were characterized by a longer duration of DM (13 years vs 8 years), higher glycosylated hemoglobin (9.4% vs 8.4%), lipid profile (total cholesterol 4.77 mmol/l vs 4.41 mmol/l; TG 1.31 mmol/l vs 0.98 mmol/l) and albuminuria (70 mg/mmol vs 6 mg/mmol; p<0.001).

Conclusion. "Diamobil" control epidemiological studies can be positioned as the optimal method of risk cohort survey coverage for the assessment of dynamic indicators in real clinical practice.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, diabetic complications, Diamobil, cause of death, life expectancy

For citation: Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Kutakova DV, Startseva MA, Isakov MA, Serkov AA, Pershina-Miliutina AP, Trubitsyna NP, Matsiuk EM, Smirnova NB, Tolkacheva AA, Sorokina KV, Kuli-Zade ZA, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Follow up of clinical outcomes in type 1 diabetic patients according to the results of dynamic examination in the mobile center "Diamobil". Consilium Medicum. 2024;26(12):827–836.

DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203085

Введение

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) – аутоиммунное заболевание, обусловленное деструкцией β-клеток поджелудочной железы, приводящее к абсолютной инсулиновой недостаточности [1]. При меньших показателях распространенности СД 1 по сравнению с СД 2-го типа (СД 2) социально-экономическое влияние данной патологии не менее обширно и представляет собой значительную угрозу за счет развития множественных осложнений, ранней инвалидизации и смертности.

Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation) в 2022 г. число паци-

ентов с СД 1 в мире составило 8,75 млн человек, из них 1,52 млн (17%) – моложе 20 лет, 5,56 млн (64%) – в возрасте 20–59 лет и 1,67 млн человек (19,9%) – в возрасте старше 60 лет [2]. Россия находится на 7-м месте в мире по распространенности СД 1 после США, Индии, Бразилии, Китая, Германии и Англии. Количество новых случаев СД 1 в мире достигло 530 тыс. в 2022 г., из них 38% – у лиц моложе 20 лет [2].

Число пациентов с СД 1, состоящих на учете по данным Федерального регистра СД (ФРСД) на 01.01.2023, составило 277 тыс. пациентов (5,58% от всех пациентов с СД), из них 35 тыс. (13%) детей в возрасте до 15 лет, 13 тыс. (5%)

Смирнова Наталья Борисовна – канд. мед. наук, врач-офтальмолог лечебно-диагностического отд-ния диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Толкачева Анна Анатольевна – врач-офтальмолог лечебно-диагностического отд-ния диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Сорокина Клия Вестовна – врач функциональной диагностики, кардиолог отд. кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Кули-Заде Зубейда Аладдин кызы – врач функциональной диагностики, кардиолог отд. кардиологии и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института диабета, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 7584-7015

Мокрышева Наталья Георгиевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». SPIN-код: 5624-3875

Natalia B. Smirnova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre

Anna A. Tolkacheva – ophthalmologist, Endocrinology Research Centre

Kliya V. Sorokina – functional diagnostics doctor, Endocrinology Research Centre

Zubeida A. Kuli-Zade – functional diagnostics doctor, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0003-1612-4131

Marina V. Shestakova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Natalya G. Mokrysheva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-9717-9742

подростков в возрасте 15–17 лет и 229 тыс. (83%) взрослых старше 18 лет, что соответствует распространенности 191,0 случая на 100 тыс. населения. Число новых случаев СД 1 в 2022 г. составило 11 848, что соответствует 8,2 случая на 100 тыс. населения [3].

Развитие сосудистых осложнений при СД является ключевым триггером преждевременной смерти этих пациентов. По данным различных исследований, СД 1 сокращает ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ) по сравнению с общепопуляционной на 10–20 лет в сопоставимых возрастных группах [4, 5]. В частности, в финской популяции ОПЖ пациента с диагнозом СД 1 в возрасте 20 лет составила на период 2017 г. 51,6 года, что на 10 лет меньше среднего показателя ОПЖ в популяции [6].

Следует отметить, что фактическая продолжительность жизни и ОПЖ не применимы для прямого сравнения. Тем не менее оценка среднего возраста смерти, соответствующего количеству прожитых лет (т.е. фактической продолжительности жизни), позволяет оценить количество потерянных лет жизни вследствие данного заболевания. Статистика Российской Федерации сопоставима с общемировой. Так, по данным ФРСД средний возраст смерти при СД 1 на период 2022 г. составил 52,7 года (50,7 года у мужчин и 56,0 года – у женщин) [3]. Учитывая, что, по данным Росстата, популяционный показатель ОПЖ в 2022 г. равен 70 годам (65,5 года у мужчин и 74,5 года – у женщин) [7], сокращение продолжительности жизни у пациента с СД 1 соответствует 17,3 года (15,0 года у мужчин и 18,5 года – у женщин).

Программы мониторинга состояния здоровья пациентов с СД представляют высокую актуальность для разработки мер, оказывающих влияние на факторы смертности. В период проведения федеральной целевой программы (ФЦП) «Сахарный диабет» (2002–2012 гг.) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» начало осуществлять системный клинико-эпидемиологический мониторинг СД в регионах РФ посредством ежегодных выездов мобильного лечебно-профилактического центра Диамобиль [8–10]. Модель обследования в Диамобиле признана оптимальной для раннего выявления диабетических осложнений, и с 2022 г. она стала использоваться для оценки кардиоренальных осложнений в рамках постковидного синдрома у пациентов с СД [11].

Данные, полученные при обследовании пациентов в Диамобиле, позволяют оценить состояние органов-мишеней при СД и оперативно получить необходимый объем клинической информации, отражающий картину клинико-эпидемиологической ситуации СД в регионе выезда [12].

В настоящее время Диамобиль выезжает в те регионы, которые были обследованы в период ФЦП 2002–2012 гг. (15–20 лет назад), что позволяет оценить динамику состояния ключевых медицинских показателей при СД, клинические исходы и качество оказания помощи за длительный период в условиях внедрения новых диагностических методов, современной терапии и совершенствования алгоритмов лечения СД.

Цель исследования – оценить клинические исходы, частоту развития диабетических осложнений, риск развития и структуру причин смерти у пациентов с СД 1, прошедших обследование в Диамобиле в Архангельской области в 2005 и 2023 гг.

Материалы и методы

Терминология

ОПЖ – показатель, характеризующий число лет, которое в среднем предстояло бы прожить человеку из некоторого гипотетического поколения при условии, что на протяжении всей жизни этого поколения уровень смертности в каждом возрасте останется таким, как в год, для которого вычислен показатель [7].

Рис. 1. Структура выборки пациентов с СД 1 в Архангельской области, обследованных в Диамобиле в 2005 и 2023 гг.



В нашем исследовании мы оценивали продолжительность жизни пациентов по расчету количества фактически прожитых лет, т.е. фактической продолжительности жизни (ФПЖ):

$$\text{ФПЖ (средняя)} = \frac{\sum (\text{дата смерти} - \text{дата рождения})}{\text{число человек (умерших)}}.$$

Продолжительность жизни с заболеванием – это количество лет, прожитых от момента дебюта патологии до момента смерти.

Анализ структуры смертности проводился по непосредственной причине смерти.

Место и время проведения исследования

Место проведения. Выезд Диамобиле в Архангельскую область, ГБУЗ АО АОКБ (адрес: 136045, Архангельская область, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 292).

Время исследования. Выезды Диамобиле состоялись 13–24 июня 2005 г., 4–15 сентября 2023 г.

Исследуемая популяция. Пациенты с СД 1.

Способ формирования исследованной выборки

Объектом исследования являлись пациенты с СД 1, обследованные в Диамобиле в 2005 г. (n=319), у которых на протяжении 18-летнего периода до 2023 г. прослежены витальный статус, клинические показатели и оценена структура причин смерти. В 2005 г. выборка сформирована методом случайных чисел из регионального сегмента базы данных ФРСД. На момент 2023 г. в статусе «жив» находились 206 пациентов (из них 56 динамически обследованы в Диамобиле; данные 150 пациентов получены из регионального сегмента ФРСД); 61 пациент умер, 52 человека выбыли из анализа (по причине смены места жительства).

Структура обследованной выборки пациентов представлена на рис. 1.

Дизайн исследования: одноцентровое скрининговое исследование с ретроспективным анализом данных.

Методы. Общий объем исследований в Диамобиле соответствует стандарту обследования, направленного на оценку контроля углеводного обмена, состояния всех органов-мишеней при СД и раннюю диагностику диабетических осложнений согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом и клиническим рекомендациям [1, 13]. Диамобиль оснащен 4 специализированными кабинетами: кардиолога, диabetолога, офтальмолога, специалиста по диабетической стопе и выносной лабораторией (рис. 2).

Обследование включало: оценку антропометрических данных (рост, вес, расчет индекса массы тела – ИМТ), биохимическое исследование липидного спектра крови и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием стандартных фор-

Рис. 2. Вид Диамобиля, оснащенного специализированными кабинетами кардиолога, диабетолога, офтальмолога и специалиста по диабетической стопе, выносной лабораторией.



мул (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI ≥ 18 лет и Шварца < 18 лет), оценку альбуминурии (АУ) и соотношения альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой порции мочи, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления (АД), запись и расшифровку электрокардиограммы, консультацию кардиолога, офтальмолога, специалиста кабинета «Диабетическая стопа», диабетолога. Лабораторное обследование выполнено на биохимическом экспресс-анализаторе Spotchem EZ ArkraySP-4430 (креатинин, холестерин, липопротеиды высокой плотности, триглицериды с расчетом липопротеидов низкой плотности) и анализаторе DCA Vantage (HbA_{1c}, АУ, А/Кр).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Анализ клинических данных 2005 г. представлен в виде описательной статистики (табл. 1). Поправка Бонферрони: 0,05/17=0,003.

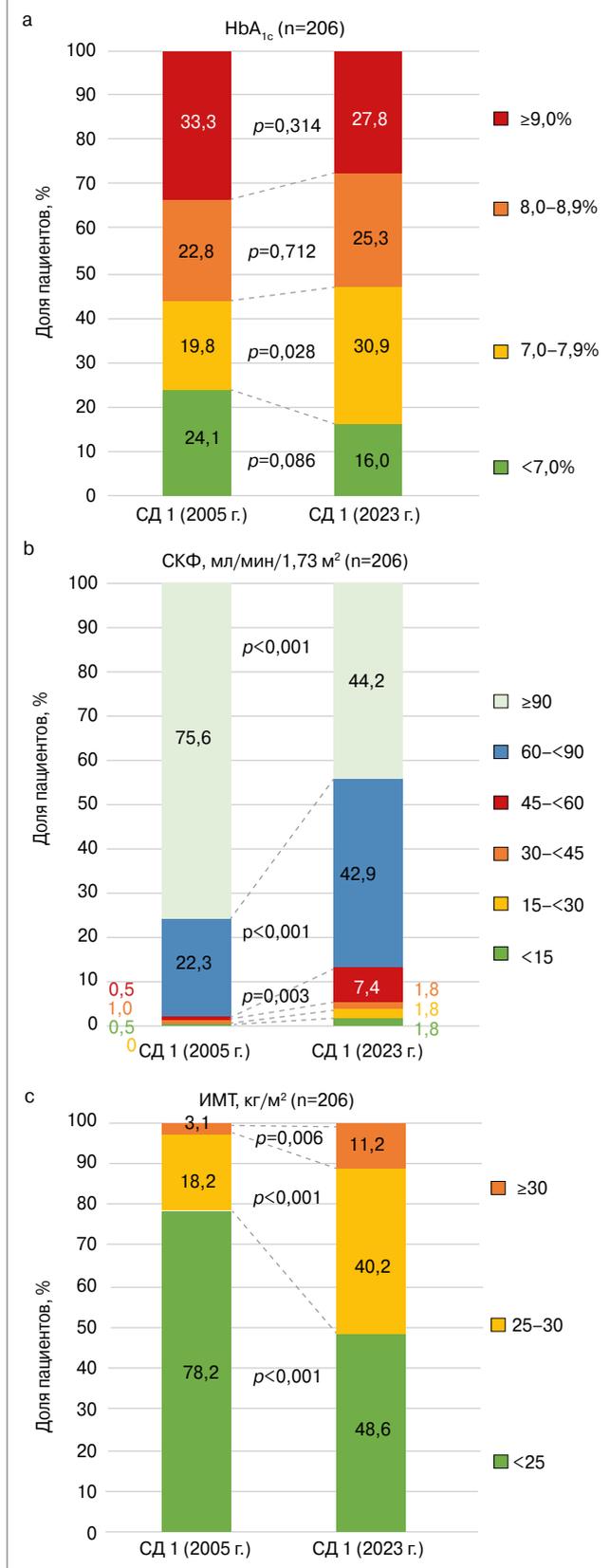
Статистический анализ. Статистический анализ выполнен посредством программы Statistica v.13.3 (TIBCO Software Inc., США). Описание количественных признаков представлено в виде медиан и квартилей (Me [Q1; Q3]), для качественных – в виде абсолютных и относительных частот – n (%). Динамическое сравнение количественных параметров в группах наблюдения выполняли с помощью критерия Уилкоксона, качественных – с применением критерия Мак-Немара. Сравнительный анализ независимых групп по количественным признакам проводили с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест), по качественным признакам – посредством критерия χ^2 Пирсона. Применена поправка на множественную проверку гипотез Бонферрони для коррекции критического уровня статистической значимости. Рассчитанные уровни значимости в диапазоне от критического до 0,05 описаны в качестве индикаторов статистической тенденции.

Этическая экспертиза. Исследования на основе данных ФРСД и Диамобиля одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (протокол №20 от 14 декабря 2016 г.).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СД 1 в Архангельской области, обследованных в Диамобиле в 2005 г. (n=319)

Параметр	Me [Q1; Q3]
Текущий возраст, лет	24,6 [16,5; 41,0]
Пол женский/мужской, %	52/48
Длительность СД, лет	9,7 [5,4; 16,4]
HbA _{1c} , %	8,7 [7,4; 9,7]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [70; 80]
Систолическое АД, мм рт. ст.	120 [110; 140]
ИМТ, кг/м ²	22,0 [19,8; 24,4]
Холестерин, ммоль/л	4,5 [3,9; 5,1]
Триглицериды, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,4]
АУ, мг/л	10 [5; 37]
СКФ (по CKD-EPI и Шварцу), мл/мин/1,73 м ²	101,8 [90,0; 112,0]
<i>Диабетические осложнения и сопутствующие заболевания, абс. (%)</i>	
Диабетическая кома	33 (10,3)
Задержка физического развития у детей	5 (1,6)
Хайропатия	39 (12,2)
ДР	101 (31,7)
Диабетическая нефропатия, ХБП	91 (28,5)
ДН	95 (29,8)
СДС	21 (6,6)
АГ	63 (19,7)
Без осложнений	138 (43,3)
Примечание. Поправка Бонферрони: 0,05/17=0,003.	

Рис. 3. Распределение пациентов по диапазонам уровня HbA_{1c} (а), СКФ (b), ИМТ (с) у динамических пациентов с СД 1 в Архангельской области в 2005 и 2023 гг. (n=206).



Результаты

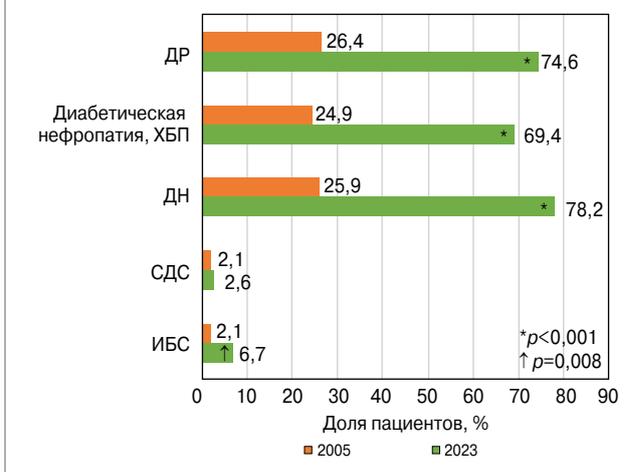
Анализ клинических показателей пациентов, обследованных в Диамобиле в 2005 г.

Клиническая характеристика пациентов с СД 1, обследованных в Диамобиле в 2005 г., представлена в табл. 1: обследованы 319 пациентов с СД 1, медиана возраста составила

Таблица 2. Клиническая характеристика динамических пациентов с СД 1 в 2005 и 2023 гг. в Архангельской области (n=206)

Параметр	Год		p (по Уилкоксоу)
	2005	2023	
Возраст, лет	22,5 [15; 38]	40 [34; 55]	–
Длительность СД, лет	8 [4; 14]	28 [24; 33]	–
HbA _{1c} , %	8,3 [7,1; 9,1]	8,0 [7,2; 9,2]	0,970
ИМТ, кг/м ²	21,9 [19,4; 24,2]	25,1 [22,5; 28,3]	<0,001
Холестерин, ммоль/л	4,43 [3,88; 5,01]	4,80 [4,00; 5,50]	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	0,92 [0,80; 1,24]	0,70 [0,50; 1,20]	0,003
AУ, мг/л	5,0 [5,0; 20,0]	5,0 [5,0; 19,2]	0,703
СКФ (по СКД-EPI и Шварцу), мл/мин/1,73 м ²	103,1 [90,5; 11,95]	86,4 [68,8; 104,7]	<0,001

Рис. 4. Динамика частоты встречаемости диабетических осложнений у выживших пациентов с СД 1 в 2005–2023 гг. (n=206).



24,6 года, длительность СД 9,7 года, HbA_{1c} – 8,7%, ИМТ – 22,0 кг/м².

Сравнительный анализ данных динамической выборки в 2005 и 2023 гг. Динамическая выборка составила 206 уникальных пациентов с СД 1, обследованных в Диамобиле в 2005 г. и имевших статус «жив» на момент 2023 г., из них: 56 повторно обследованы непосредственно в Диамобиле в 2023 г.; данные 150 пациентов получены из региональной базы ФРСД.

На момент 2023 г. медиана возраста пациентов составила 40 лет [34; 55], длительность СД – 28 лет [24; 33], доля женщин – 55% (табл. 2).

В 2023 г. по сравнению с 2005 г. отмечались сопоставимые показатели по медиане HbA_{1c} (8,3% vs 8,0%; см. табл. 2), при уменьшении как доли пациентов в целевом диапазоне HbA_{1c}<7,0% (24,1% vs 16%), так и с выраженной декомпенсацией с уровнем HbA_{1c}>9% (33,3% vs 27,8%; рис. 3, а).

В динамике 18-летнего периода выявлено значимое снижение уровня триглицеридов крови (0,92 ммоль/л vs 0,7 ммоль/л), СКФ (103,1 мл/мин/1,73 м² vs 86,4 мл/мин/1,73 м²), существенное уменьшение доли пациентов с сохранным уровнем СКФ>60 мл/мин/1,73 м² (с 98,0% до 87,1%; p<0,001) за счет увеличения доли пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) С3а-стадии с 0,5 до 7,4% (p=0,003; рис. 3, б). Значимо увеличился уровень общего холестерина (4,43 ммоль/л vs 4,8 ммоль/л) и ИМТ пациентов (21,9 кг/м² vs 25,1 кг/м²) с увеличением доли пациентов с избыточной массой тела (25–30 кг/м²) с 18,2 до 40,2%

Таблица 3. Исходная клиническая характеристика на момент анализа 2005 г. умерших (n=61) и выживших (n=206) пациентов с СД 1 в Архангельской области

Признак	Пациенты		p
	умершие	выжившие	
Мужской пол, абс. (%)	36 (59,0)	91 (44,2)	0,041**
Дети, абс. (%)	8 (13,1)	72 (35,0)	0,001**
Возраст, лет	36 [24; 47]	22,5 [15; 38]	<0,001*
Длительность СД, лет	13 [8; 19]	8 [4; 14]	0,001*
Возраст смерти, лет	46,5 [33; 57]	–	–
Длительность СД до момента смерти, лет	24,2 [16,0; 31,3]	–	–
HbA _{1c} , %	9,4 [9,0; 10,3]	8,4 [7,2; 9,2]	<0,001*
ИМТ, кг/м ²	22,6 [20,7; 24,9]	21,8 [19,2; 24,5]	0,040*
СКФ (по СКД-EPI и Шварцу), мл/мин/1,73 м ²	106,80 [82,82; 125,65]	102,56 [89,77; 111,77]	0,349*
АУ, мг/л	70 [12; 200]	6 [5; 23]	<0,001*
Холестерин, ммоль/л	4,77 [4,15; 5,38]	4,41 [3,90; 4,93]	0,010*
Триглицериды, ммоль/л	1,31 [0,9345; 1,84]	0,98 [0,80; 1,34]	<0,001*

*U-тест, **χ² Пирсона.

Таблица 4. Исходная клиническая характеристика умерших (n=61) и выживших (n=206) пациентов с СД 1 в Архангельской области в 2005 г.

Признак	Пациенты, абс. (%)		p
	умершие	выжившие	
Любые осложнения	44 (72,1)	117 (56,8)	0,001 ²
Количество осложнений на 1 пациента, Me [Q1; Q3]	4 [3; 6]	2 [1; 4]	<0,001 ¹
ДР	32 (52,5)	57 (27,7)	<0,001 ²
Диабетическая катаракта	29 (47,5)	44 (21,4)	<0,001 ²
Диабетическая кома	10 (16,4)	23 (11,2)	0,276 ²
Диабетическая нефропатия/ХБП	33 (54,1)	52 (25,2)	<0,001 ²
ДН	33 (54,1)	56 (27,2)	<0,001 ²
СДС	13 (21,3)	16 (7,8)	0,003 ²
ИБС	2 (3,3)	5 (2,4)	0,928 ²
АГ	23 (37,7)	34 (16,5)	<0,001 ²

Примечание. ¹ – U-тест, ² – χ² Пирсона.

($p < 0,001$) и ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) с 3,1 до 11,2% ($p = 0,006$; рис. 3, с). Показатели уровня АУ оставались стабильными.

За 18-летний период отмечалось значительное увеличение частоты осложнений: диабетической ретинопатии (ДР) с 26,4 до 74,6% (+48,2%), ХБП – с 24,9 до 69,4% (+44,5%), диабетической нейропатии (ДН) – с 25,9 до 78,2% (+52,3%); $p < 0,001$; ассоциированной патологии – ишемической болезни сердца (ИБС) с 2,1 до 6,7% (+4,6%); $p = 0,008$; частота встречаемости синдрома диабетической стопы (СДС) не изменилась (рис. 4).

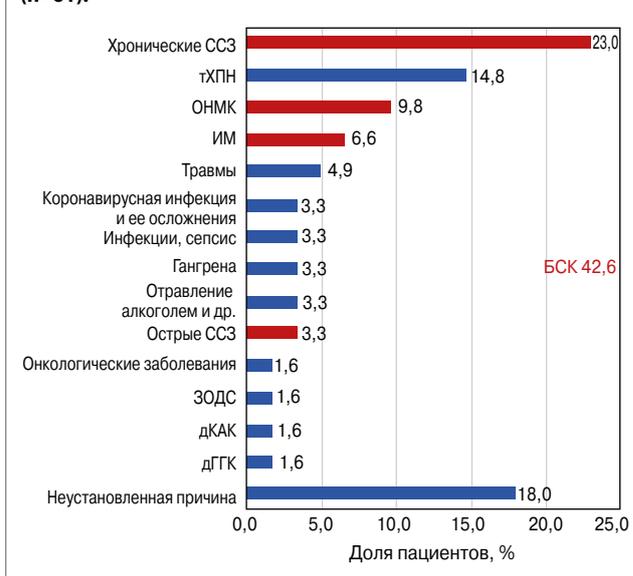
Анализ структуры и причин смертности

Из обследованных в 2005 г. пациентов за 18-летний период 2005–2023 гг. умер 61 человек, медиана возраста на момент смерти составила 46,5 года, длительность СД от дебюта заболевания до момента смерти – 24,2 года (табл. 3).

При анализе клинико-лабораторных показателей умершие пациенты значимо отличались следующими параметрами: возраст (36,0 года vs 22,5 года), длительность СД (13,0 года vs 8,0 года), уровень HbA_{1c} (9,4% vs 8,4%), холестерин (4,77 ммоль/л vs 4,41 ммоль/л), ТГ (1,31 ммоль/л vs 0,98 ммоль/л), уровень АУ (70 мг/ммоль vs 6 мг/ммоль; см. табл. 3).

Развитие диабетических осложнений является признаком, определяющим тяжесть течения СД [1]. В нашем исследовании у умерших пациентов на момент исходного клинического статуса в 2005 г. отмечались большая частота осложнений (72,1% vs 56,8%) и большее количество ос-

Рис. 5. Структура причин смерти обследованных в Диамобиле пациентов с СД 1, умерших в 2005–2023 гг. (n=61).

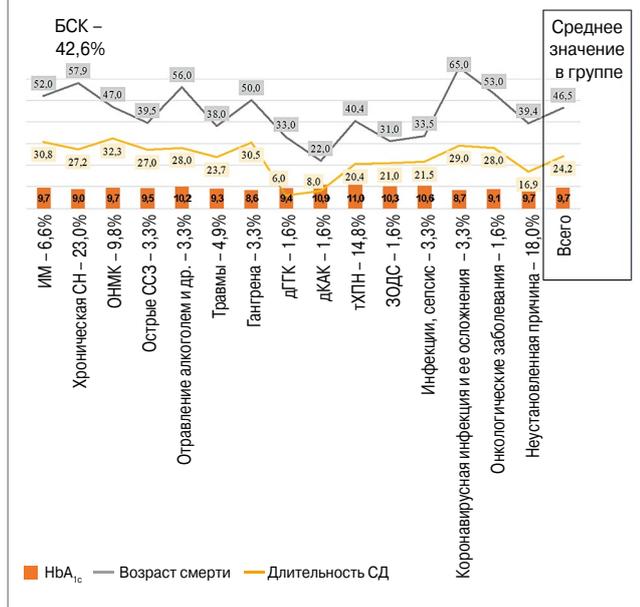


ложнений на 1 пациента (4 vs 2; табл. 4). Таким образом, умершие пациенты отличались высоким индексом коморбидности.

Мы провели анализ структуры смертности по непосредственной причине смерти с оценкой среднего уровня HbA_{1c}, возраста смерти и длительности СД на момент смерти в каждой подгруппе причин смерти. По его результатам установлено, что преобладающими причинами были болезни системы кровообращения (БСК) – 42,6%; кумулятивно инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сердечная недостаточность (СН) и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), смерть вследствие терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) – 14,8%, острые диабетические осложнения: гипогликемическая (дГТК) и кетоацидотическая (дКАК) комы были причиной смерти суммарно в 3,2% случаев, онкологические заболевания – 1,6%, заболевания органов дыхательной системы (ЗОДС) – 1,6% случаев (рис. 5, 6).

Средний возраст на момент смерти в группе составил 46,5 года, что, по всей видимости, есть следствие большей тяжести СД 1 в выборке, обследованной в Диамобиле, в том числе значимо большей частоты осложнений, являющихся ведущей причиной смерти пациентов с СД. При этом сред-

Рис. 6. Анализ структуры смертности по непосредственной причине смерти с оценкой среднего уровня HbA_{1c}, возраста смерти и длительности СД на момент смерти в каждой подгруппе причин смерти у пациентов с СД 1, умерших в период 2005–2023 гг. (n=61).



ная длительность СД на момент смерти составила 24,2 года, что на 4,3 года больше средней длительности СД 1 до момента смерти в РФ по данным ФРСД (19,9 года) [3] и на 3,9 года больше показателя в общей когорте СД 1 Архангельской области за 2022 г. (20,3 года). Это указывает на высокое качество оказания помощи в регионе, где, несмотря на тяжелый клинический статус пациентов, достигнуты более высокие значения продолжительности жизни пациентов с заболеванием.

При анализе причин смерти выявлено, что в подгруппе наиболее частых БСК возраст смерти был выше среднего, за исключением подгруппы острых ССЗ, возраст смерти в которой составил 39,5 года. Пациенты с хронической СН являлись самой возрастной группой с возрастом смерти 57,9 года. При этом в подгруппе диабетических причин возраст на момент смерти был значимо ниже: дКАК – 22,0 года, дГТК – 33,0 года. Кроме того, среди причин с наименьшими показателями возраста смерти находились ЗОДС – 31,0 года, инфекции и сепсис – 33,5 года, тХПН – 40,4 года. Связь повышения риска смерти в молодом возрасте с декомпенсацией СД и осложнениями/ассоциированными заболеваниями подтверждается худшими показателями HbA_{1c} в данных подгруппах: тХПН – 11,0%, дКАК – 10,9%, болезни органов дыхания – 10,3%, инфекции/сепсис – 10,6% (см. рис. 6). К другим причинам смерти с молодым возрастом смерти относились травмы (38,0 года).

Таким образом, недостижение целевого контроля гликемии представляется значимым фактором повышения риска смерти. В связи с этим организационные меры, направленные на обеспечение мониторинга HbA_{1c}, развитие «Школ для обучения пациентов с СД», можно рассматривать в качестве наиболее перспективных направлений влияния на процессы, ассоциированные с повышением рисков смертности.

Обсуждение

В статье представлен ретроспективный анализ клинических исходов за 18-летний период с оценкой клинико-демографических характеристик, динамики частоты развития диабетических осложнений и структуры причин смерти у пациентов с СД 1, прошедших обследование в Диамобиле.

Активный скрининг осложнений у пациентов с СД в Диамобиле осуществлялся согласно клиническим рекомендациям и включал оценку гликемического статуса и состояния органов-мишеней при СД, диагностику осложнений СД профильными специалистами, анализ дополнительных факторов риска, сопутствующей патологии (артериальной гипертензии – АГ и дислипидемии).

Пациенты с СД 1 относятся к когорте высокого риска ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Несмотря на развитие современных методов лечения, совершенствование инсулинотерапии и диагностических технологий, СД 1 остается одним из заболеваний, значимо влияющих на продолжительность жизни. Персистирующее состояние гипергликемии при недостижении целевого контроля СД является триггером развития микро- и макрососудистых осложнений, ведущих к повышению риска смертности.

Уровень HbA_{1c} – основной показатель, отражающий состояние компенсации углеводного обмена у пациентов с СД, уровень которого прогностически влияет на развитие неблагоприятных событий. Контроль углеводного обмена имеет определяющее значение для мониторинга эффективности сахароснижающей терапии и своевременного принятия решения о необходимости ее интенсификации, а также используется с целью анализа качества оказания диабетологической помощи и выработки организационно-управленческих решений.

По опыту активного скрининга пациентов в Диамобиле, значения HbA_{1c} в реальной практике на 1–1,5% выше данных, репортируемых в базы региональных сегментов ФРСД [9]. В нашем исследовании уровень HbA_{1c} в Диамобиле и регистре составил 8,5 и 8,46% соответственно, что говорит о достоверности сведений, направляемых в регистр региона. При этом стоит отметить, что в когорте динамических доживших пациентов уровень HbA_{1c} был ниже и имел тенденцию к улучшению в динамике (8,3 и 8,0%).

Положительным моментом при реализации специализированной помощи пациентам с СД 1 является уменьшение доли пациентов с $HbA_{1c} > 9\%$ (с 33,3 до 27,8%) и увеличение в 1,6 раза числа больных с $HbA_{1c} 7–7,9\%$ (с 19,8 до 30,9%), что в ряде случаев рассматривается в качестве оптимального целевого уровня и отражает результативность мер по улучшению оказания помощи в регионе.

В анализируемый период наряду с улучшением гликемического контроля отмечается тенденция к нарастанию избыточной массы тела и ожирения при СД 1. Этот феномен может быть косвенным признаком развития так называемого двойного диабета (СД 1 с развивающимися признаками СД 2), с повышением рисков сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с инсулинорезистентностью. В любом случае наличие избыточной массы тела, как правило, является дополнительным лимитирующим фактором достижения целевого гликемического контроля.

Во всех странах мира отмечается более ранняя смертность при СД 1, средняя продолжительность жизни этих пациентов значимо ниже по сравнению с общей популяцией [2, 14]. Средний возраст смерти пациентов с СД 1 в РФ, согласно статистике ФРСД, в 2022 г. составил 52,7 года [3]. В последние годы, по данным ФРСД, зафиксировано относительно увеличение такого показателя, как длительность СД 1 от момента дебюта до возраста смерти – с 15,4 до 19,9 года за период 2010–2022 гг., в наибольшей степени у женщин – до 23,5 года [3]. В нашем исследовании в Архангельской области средняя длительность СД 1 до момента смерти составила 24,2 года, что на 4,3 года выше среднего значения в РФ. В условиях практического здравоохранения этот показатель можно рассматривать в качестве ключевого маркера, позволяющего оценить успешность мер по повышению качества диабетологической помощи.

Развитие острых и хронических диабетических осложнений – один из ключевых факторов риска смерти. В целом в обследованной когорте пациентов отмечена высокая частота диабетических осложнений, что ярко характеризует коморбидный статус этих больных со множественным поражением органов-мишеней. При этом очевиден факт, что достижение гликемического контроля и управление сердечно-сосудистыми рисками являются приоритетными стратегиями улучшения долгосрочного прогноза пациентов с СД.

Коморбидность и высокая частота СС-патологии рассматриваются в качестве значимых факторов летальности не только при СД 2, но и СД 1. В нашем исследовании наибольшую долю от всех случаев смерти составили БСК (42,6%). Данные о высокой частоте БСК в структуре непосредственных причин смерти пациентов с СД 1 подтверждаются данными ФРСД: 39,8% – в 2017 г. [15], 38,1% – в 2020 г. [16] и 38,3% – в 2022 г. [3]. При этом доля пациентов с СД 1, умирающих вследствие острых и хронических диабетических осложнений (ком, гангрены, терминальной стадии ХБП), значительно ниже, чем доля умерших от БСК: суммарно 8,9% – в 2017 г. [15], 9,4% – в 2020 г. [16] и 9,3% – в 2022 г. [3].

Полученные нами данные согласуются с таковыми мировой статистики. В исследовании финской популяции (стране с высокой распространенностью СД 1 и высоким уровнем жизни), включившем 42 936 пациентов с СД 1, оценена структура летальных исходов при СД 1 с 1972 по 2017 г. В данном исследовании показано, что распределение причин смерти у лиц с СД 1 существенно изменилось: в начале анализируемого периода СД как причина смерти доминировал и составлял более 60% смертей, в то время как в последние годы существенно возросла доля БСК и новообразований, на долю которых приходится более 50% смертей пациентов с СД 1 [6]. Согласно анализу шведского регистра, БСК в структуре смертности пациентов с СД 1 занимают 50% у мужчин и 48% – у женщин [14]. Аналогичные данные представлены в популяции пациентов с СД 1 в Шотландии [17]. Таким образом, перераспределение структуры смертности у пациентов с СД 1 с метаболических факторов на преобладание ССЗ является общемировой тенденцией.

Высокая доля сердечно-сосудистых причин смерти указывает на необходимость выделения групп риска и особого внимания к профилактике и лечению ССЗ у пациентов с СД 1.

Разрыв в ОПЖ у пациентов с СД 1 по сравнению с общей популяцией остается очень большим, даже в странах с высоким уровнем жизни и технологий. Так, разница в ОПЖ («потерянные годы жизни») на момент 20-летнего возраста у пациентов с СД 1 по сравнению с общей популяцией составляет примерно 10–17 лет в Финляндии, Швеции, Австралии, Тайване и Шотландии [6, 5, 14, 18–20] с небольшими различиями между исследованиями. В свою очередь, прирост показателя продолжительности жизни пациентов с этим заболеванием происходит достаточно медленно и составляет примерно 2 года у мужчин, 1,3 года – у женщин за период 5–7 лет [14].

Таким образом, СД 1 продолжает оставаться тяжелым заболеванием, ассоциированным с сокращением продолжительности жизни. Осознание причин и методов воздействия на снижение рисков у данной когорты пациентов требует крупных обсервационных исследований. Изучение этих тенденций может выявить группы риска, нуждающиеся в целенаправленном вмешательстве, и сформировать перечень мер для оптимизации системы управления рисками, оказывающих влияние на смертность.

Репрезентативность выборок

В нашем исследовании представлена репрезентативная выборка пациентов с СД 1, соответствующая клинико-эпидемиологическим характеристикам общей популяции

СД 1 в РФ (по данным исследований на основе ФРСД). При анализе учитывался тот факт, что Архангельская область находится в топ-3 лидеров по качеству ведения ФРСД, что положительно влияет на репрезентативность выборки. Дизайн исследования с применением уникального инструмента клинко-эпидемиологического мониторинга посредством Диамобили с проведением универсального стандартизованного алгоритма обследования состояния органов-мишеней у пациентов с СД позволяет достоверно оценить наличие и стадию диабетических осложнений.

Ограничения исследования

При обсуждении полученных результатов следует учитывать, что оценка количества и причин конечного клинического исхода (смерти) проводилась по данным первичной медицинской документации, у части пациентов (n=52) витальный статус достоверно не установлен, что могло повлиять на результаты анализа.

Заключение

В ходе динамического клинко-эпидемиологического мониторинга проанализированы клинические исходы, частота осложнений и структура причин смерти у пациентов с СД 1. Установлено, что факторами риска летального исхода у больных СД 1 является персистирующая гипергликемия на фоне большой длительности СД и, как следствие, полисистемное поражение органов-мишеней, при этом основной причиной смерти у пациентов с СД 1 являются БСК. Контрольные эпидемиологические исследования посредством Диамобили могут позиционироваться в качестве оптимального метода охвата обследованием когорты риска для оценки динамических показателей в условиях реальной клинической практики, особенно для труднодоступных районов страны.

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. О.К. Викулова, А.В. Железнякова, Д.В. Кутакова, М.А. Старцева – анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Старцева, М.А. Исаков, А.А. Серков, Д.В. Кутакова, Н.П. Трубицына, Е.М. Мациук, Н.Б. Смирнова, А.А. Толкачева, К.В. Сорокина, З.А. Кули-Заде внесли вклад в получение клинических данных при выезде Диамобили в Архангельскую область; А.П. Першина-Милютинина – статистический анализ; М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева – финальный анализ и редактирование текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.K. Vikulova, A.V. Zheleznyakova, D.V. Kutakova, M.A. Startseva – data analysis and interpretation, writing the text of the article; O.K. Vikulova, A.V. Zheleznyakova, M.A. Startseva, M.A. Isakov, A.A. Serkov, D.V. Kutakova, N.P. Trubitsyna, E.M. Matsiuk, N.B. Smirnova, A.A. Tolkacheva, K.V. Sorokina, Z.A. Kuli-Zade contributed to the clinical data collection with mobile center "Diamobil" at the Arkhangelsk region; A.P. Pershina-Miliutina – statistical analysis; M.V. Shestakova, N.G. Mokrysheva – final analysis and editing the text of the manuscript. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the

work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Благодарности. Авторы выражают признательность всем медицинским специалистам, принимавшим участие в работе Диамобили в Архангельской области в 2005 и 2023 гг., а также медицинским специалистам Архангельской области, обеспечивающим высокое качество ведения базы данных ФРСД. Авторы выражают особую признательность Министерству здравоохранения Архангельской области и лично министру здравоохранения А.С. Герштанскому и главному внештатному специалисту – эндокринологу М.А. Старцевой за помощь в организации динамического выезда Диамобили в регион.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to all the healthcare professionals who contributed to the work of the mobile center "Diamobil" in the Arkhangelsk region in 2005 and 2023, as well as to the healthcare professionals of the Arkhangelsk region, who maintain high quality of the Federal Register of Diabetes Mellitus database. The authors express their special gratitude to the Ministry of Health of the Arkhangelsk region and personally to A.S. Gershtansky, the Minister of Health, and M.A. Startseva, the Chief Endocrinology Consultant, for their assistance in organizing the tour of the mobile center "Diamobil" to the region.

Источник финансирования. Исследование было поддержано правительством. Госзадание номер НИОКТР 122012100183-1.

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (№20 от 14.12.2016). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Center (Minutes No. 20 dated 14.12.2016). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(25):1-157 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(25):1-157 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
2. IDF Diabetes Atlas Reports. Type 1 diabetes estimates in children and adults – 2022. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/t1d-index-2022/?dmodal=active&dlsrc=https%3A%2F%2Fdiabetesatlas.org%2Fidfawp%2Fresource-files%2F2022%2F12%2FIDF-T1D-Index-Report.pdf>. Accessed: 23.07.2024.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;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
4. Stene LC. Gaps in life expectancy for people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(6):1150-2. DOI:10.1007/s00125-016-3943-2
5. O'Reilly JE, Blackburn LAK, Caparrotta TM, et al. Time trends in deaths before age 50 years in people with type 1 diabetes: a nationwide analysis from Scotland 2004–2017. *Diabetologia*. 2020;63(8):1626-36. DOI:10.1007/s00125-020-05173-w
6. Arffman M, Hakkarainen P, Keskimäki I, et al. Long-term and recent trends in survival and life expectancy for people with type 1 diabetes in Finland. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;198:110580. DOI:10.1016/j.diabres.2023.110580
7. Демографический ежегодник России. 2023. Статистический сборник. М.: Росстат, 2023. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Demogr_ejegod_2023.pdf. Ссылка активна на 23.07.2024 [Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. 2023. Statisticheskii sbornik. Moscow: Rosstat, 2023. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Demogr_ejegod_2023.pdf. Accessed: 23.07.2024 (in Russian)].

8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». *Сахарный диабет*. 2013;16(25):1-48 [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme 'Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007-2012)': results of the 'Diabetes mellitus' sub-programme. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(25):1-48 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-3879
9. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., и др. Динамический мониторинг HbA_{1c} в регионах России: сравнение данных мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):104-12 [Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, et al. Dynamic monitoring of HbA_{1c} in Russian regions: data comparison of mobile medical center (Diamodul) and national diabetes register of Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12327
10. Железнякова А.В., Викулова О.К., Серков А.А., и др. Динамический мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамобиль) в регионах России. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):39-44 [Zheleznyakova AV, Vikulova OK, Serkov AA, et al. Dynamic monitoring of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus according to mobile medical center (Diamodule) in the regions of Russia. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):39-44 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.10.200323
11. Викулова О.К., Железнякова А.В., Серков А.А., и др. Комплексный анализ постковидных кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа по данным мобильного лечебно-диагностического центра «Диамобиль». *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(4):65-74 [Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Serkov AA, et al. Multiplex analysis of post-Covid cardiorenal complications in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus according to the mobile diagnostic and treatment center (Diamobil). *Problems of Endocrinology*. 2024;70(4):65-74 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13426
12. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., и др. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным. *Сахарный диабет*. 2006;9(4):38-42 [Dedov II, Suntsov Yul, Bolotskaia LL, et al. Skrining oslozhnenii sakharnogo diabeta kak metod otsenki lechebno-profilakticheskoi pomoshchi bol'nym. *Diabetes Mellitus*. 2006;9(4):38-42 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-6188
13. Сахарный диабет 1 типа у детей. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Клинические рекомендации. *Сахарный диабет*. 2020;23(15):1-115 [Diabetes mellitus type 1 in childhood. Diabetes mellitus type 1 in adults. Clinical guidelines. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(15):1-115 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM202015
14. Petrie D, Lung TW, Rawshani A, et al. Recent trends in life expectancy for people with type 1 diabetes in Sweden. *Diabetologia*. 2016;59(6):1167-76. DOI:10.1007/s00125-016-3914-7
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура 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 hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9686
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального 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
17. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med*. 2012;9(10):e1001321. DOI:10.1371/journal.pmed.1001321
18. Huo L, Harding JL, Peeters A, et al. Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997–2010: A national Australian registry-based cohort study. *Diabetologia*. 2016;59(6):1177-85. DOI:10.1007/s00125-015-3857-4
19. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA*. 2015;313(1):37-44. DOI:10.1001/jama.2014.16425
20. Ou HT, Yang CY, Wang JD, et al. Life expectancy and lifetime health care expenditures for type 1 diabetes: A nationwide longitudinal cohort of incident cases followed for 14 years. *Value Health*. 2016;19(8):976-84. DOI:10.1016/j.jval.2016.05.017

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.10.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Нутритивная поддержка как способ коррективы иммунного ответа организма: экспериментальные данные и клинические исследования

А.А. Махова[✉], Т.А. Федорова, Е.В. Ших

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

Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от инфекционных болезней страдают 2 млрд человек. Инфекционные заболевания остаются в числе ведущих причин смертности и первой причиной преждевременной смерти, несмотря на реализацию программ вакцинаций. Витамины и микроэлементы играют важную роль в поддержке как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы (ИС), повышая, соответственно, устойчивость к инфекциям. Дефицит микроэлементов является признанной глобальной проблемой общественного здравоохранения, а гиповитаминозы и дефицитарные по нутриентам состояния предрасполагают к развитию инфекционного процесса. Для формирования иммунокомпетентного состояния необходимы такие микронутриенты, как витамины А, С, D, E, B₂, B₆, B₁₂, фолиевая кислота, селен, цинк и железо. Как в зрелом, так и в пожилом возрасте у пациентов повышаются риск возникновения и тяжесть течения инфекционного процесса, что связано с высокой распространенностью гиповитаминозов, снижением функции ИС и наличием сопутствующих заболеваний (коморбидности). Нутритивная поддержка витаминно-минеральными комплексами (ВМК) рационального состава является стратегией, направленной на коррекцию иммунного ответа. ВМК должны дополнять здоровую диету и содержать микронутриенты в пределах рекомендуемых значений на уровне пищевой суточной потребности. Целесообразно использовать дифференцированный подход к применению ВМК для модуляции функционирования ИС. Базовой нутритивной поддержки витаминами С, D и цинком чаще всего достаточно людям без рисков тяжелого и осложненного течения острых респираторных инфекций. Различные механизмы воздействия и разные точки приложения микронутриентов, корректирующих иммунный ответ организма, наличие синергичных взаимодействий позволяют обсуждать гипотезу более выраженного эффекта многокомпонентных ВМК. При наличии хронических заболеваний, в случае коморбидности целесообразно использовать ВМК расширенного состава, содержащие помимо витаминов С, D и цинка другие микронутриенты – витамины А, Е, группы В, медь, селен, что способствует снижению опасности тяжелого течения и осложнений респираторных инфекций в группах риска.

Ключевые слова: вирусные инфекции, иммунитет, витамины, микроэлементы, коморбидность, нутритивная поддержка

Для цитирования: Махова А.А., Федорова Т.А., Ших Е.В. Нутритивная поддержка как способ коррективы иммунного ответа организма: экспериментальные данные и клинические исследования. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):837–845. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203044 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Вспышки вирусных инфекций (ВИ) представляют собой серьезную проблему на протяжении многовековой истории человечества. Ежегодные вспышки гриппа являются причиной 3–5 млн случаев тяжелых заболеваний, требующих госпитализации, и 290–650 тыс. смертей. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, привела более чем к 108 млн случаев заболевания во всем мире и 2,4 млн смертей [1, 2].

Пандемия COVID-19 подтвердила эффективность таких противоэпидемических мероприятий общественного здравоохранения по ограничению распространения и воздействия респираторных вирусов, как регулярное мытье рук, социальное дистанцирование, прикрытие рта рукой при кашле и ношение масок [3]. Значительные усилия позволили разработать вакцины против COVID-19 в рекордно короткие сроки. Так, вакцинацию начали проводить в конце 2020 г. Однако укрепление собственного иммунитета человека, позволяющее бороться с вирусом, осталось за рамками проводимых мероприятий [4]. Тем не менее после вспышки COVID-19 опубликовано множество научных

работ о значимой роли отдельных микронутриентов в поддержании оптимального функционирования иммунной системы (ИС) [5].

Интегрированная во все физиологические системы ИС защищает организм от инфекций и других внешних, внутренних воздействий, используя 3 различных барьера в зависимости от типа патогена: физический (кожу, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта – ЖКТ, дыхательных путей – ДП); биохимический (секреты, слизь и желудочную кислоту); различные иммунные клетки (гранулоциты, клетки CD4 или CD8, Т- и В-клетки), гуморальные факторы (иммуноглобулины – Ig, комплемент, противомикробные пептиды и др.).

Первой линией защиты от патогенов является врожденный иммунитет, который сочетает физические и биохимические барьеры с неспецифическим клеточным ответом, опосредованным лейкоцитами и гуморальными факторами, продуцируемыми эпителием и лейкоцитами [6]. Если патогену удастся преодолеть врожденную защиту, запускается более сложный, адаптивный, антиген-специфический ответ, опосредованный Т- и В-лимфоцитами, которые

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Махова Анна Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Федорова Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉] **Anna A. Makhova** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: makhova_a_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-9817-9886

Tatiana A. Fedorova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1762-6934

Evgenia V. Shikh – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-6589-7654

Nutritional support as a way to adjust the body's immune response: Experimental data and clinical studies. A review

Anna A. Makhova✉, Tatiana A. Fedorova, Evgenia V. Shikh

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

Abstract

According to the World Health Organization, 2 billion people all over the world suffer from infectious diseases every year. Infectious diseases remain among the leading causes of death and the first cause of premature death despite the implementation of vaccination programs. Vitamins and micronutrients are essential in supporting both the cellular and humoral parts of the immune system (IS), increasing resistance to infections. Micronutrient deficiency is a recognized global public health problem, and hypovitaminosis and nutrient deficiency conditions predispose to infections. Micronutrients such as vitamins A, C, D, E, B₂, B₆, B₁₂, folic acid, selenium, zinc, and iron are necessary to maintain immunocompetency. Both in adulthood and in old age, patients have an increased risk of occurrence and severity of infections due to the high prevalence of hypovitaminosis, a decrease in the function of the IS, and the presence of comorbidities. Nutritional support by vitamin and mineral complexes (VMC) with rational composition is a strategy to correct the immune response. VMCs should complement a healthy diet and contain micronutrients within the recommended amounts at the level of daily food requirement. It is advisable to use a differentiated approach to VMCs to modulate the IS function. Basic nutritional support with vitamins C, D, and zinc is most often sufficient for people without the risks of severe and complicated acute respiratory infections. Various mechanisms of action and different targets of micronutrients that correct the body's immune response and synergistic interactions support the discussion of the hypothesis of a more pronounced effect of multicomponent VMCs. In the presence of chronic diseases, in the case of comorbidity, it is advisable to use expanded formulation VMCs containing, in addition to vitamins C, D, and zinc, other micronutrients, such as vitamins A, E, B, copper, selenium, which helps reduce the risk of severe course and complications of respiratory infections in at-risk groups.

Keywords: viral infections, immunity, vitamins, micronutrients, comorbidity, nutritional support

For citation: Makhova AA, Fedorova TA, Shikh EV. Nutritional support as a way to adjust the body's immune response: Experimental data and clinical studies. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):837–845. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203044

вырабатывают антитела и осуществляют цитотоксические реакции, нацеленные на уничтожение патогена. Обе системы также обеспечивают защиту от нативных клеток, которые могут быть опасными, например от раковых или предраковых [7] (рис. 1).

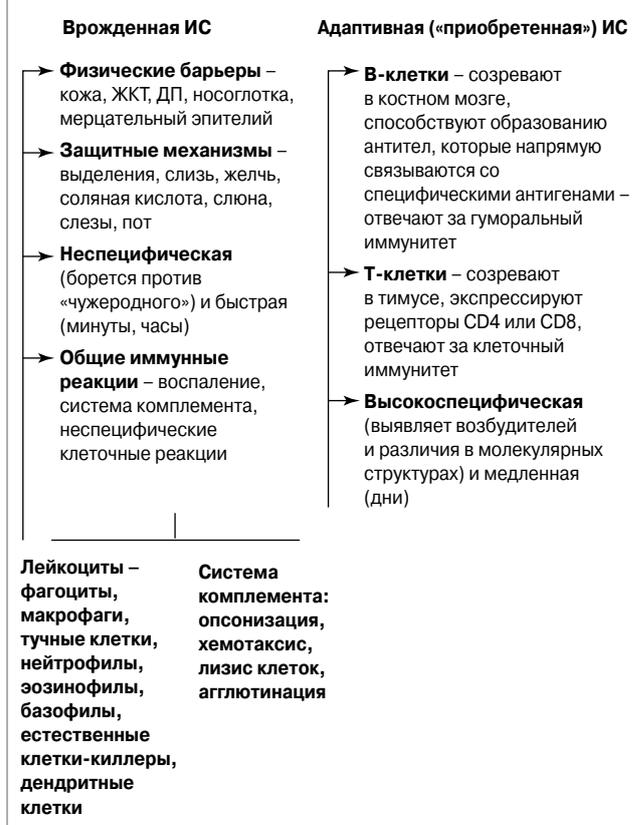
Установлено, что достаточное экзогенное поступление микронутриентов имеет решающее значение для развития, поддержания и реализации каждой стадии иммунного ответа (ИО) [8, 9].

Дефицит микроэлементов может влиять как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, вызывая иммуносупрессию и, соответственно, повышая восприимчивость к инфекциям [10].

Экспериментальные исследования на животных и клинические исследования у людей показали, что нутриенты необходимы в соответствующих количествах для эффективного и адекватного ИО. Недостаточное питание и дефицит питательных веществ влияют на врожденные, адаптивные и клеточные иммунные реакции, подавляют иммунные функции, что приводит к нарушению координации физиологических процессов реакции хозяина на инфекцию и, следовательно, к повышению вирулентности патогенов [11]. В свою очередь инфекционный процесс усугубляет дефицит микронутриентов: снижается потребление нутриентов, увеличиваются их потери и нарушается использование за счет возникающих нарушений в метаболических путях [12]. Особенно это значимо в группах населения с недостаточной обеспеченностью витаминами, макро- и микроэлементами вследствие недостаточного потребления, повышенного расхода, заболеваний ЖКТ, у людей с коморбидными состояниями, принимающих лекарственные препараты, вызывающие ятрогенные дефициты. Рациональная нутритивная поддержка может сыграть значимую роль в повышении устойчивости к инфекциям, восстановлении иммунной функции.

Следовательно, инфекции и неадекватное питание имеют четкую взаимосвязь. ИО организма человека на инфекцию снижается в случае дефицитарных по нутриентам состояний. Параллельно с этим при инфекционном процессе повышается потребность в микронутриентах [13, 14].

Рис. 1. Структура и механизмы ИС организма человека (по [8] с изм.).



Профилактика нарушений ИО как основная цель нутритивной поддержки у коморбидных пациентов

По мере взросления человека ИС преодолевает путь от незрелых и развивающихся иммунных реакций у младенцев и детей к иммунной функции, потенциально опти-

мальной у подростков и молодых людей, с последующим постепенным снижением иммунитета (особенно адаптивных процессов) у пожилых людей. Возрастные изменения усугубляются диетой, сопутствующими заболеваниями, приемом лекарственных препаратов, воздействующими факторами окружающей среды, окислительным стрессом (ОС) и иными факторами образа жизни, специфичными для каждого этапа, которые могут модифицировать, а в некоторых случаях и подавлять иммунную функцию [15]. Соответственно, риск возникновения и тяжесть течения наиболее распространенных заболеваний у людей – острой респираторной ВИ (ОРВИ) и гриппа, а также пневмонии и кишечных инфекций различаются в течение жизни. Среди лиц с хроническими заболеваниями особая роль в возникновении инфекции, увеличении тяжести течения и влиянии на прогноз исхода принадлежит такому фактору, как коморбидность [13, 14].

В большинстве случаев ОРВИ протекает в легкой и средней форме, завершается благоприятно в короткие сроки. Однако у пациентов с коморбидной патологией имеются факторы, которые могут привести к осложненному течению заболевания и/или к неблагоприятному исходу, например нежелательные реакции и взаимодействия на уровне метаболизма между компонентами лекарственной терапии, осложнения течения основного заболевания на фоне ВИ, обострения заболеваний в других органах и системах организма. Именно коморбидные пациенты составляют значительную часть тяжелых и прогностически неблагоприятных больных в период эпидемиологического подъема заболеваемости, и именно в этой группе наиболее высока смертность от острых сердечно-сосудистых событий, острого нарушения мозгового кровообращения, аритмий во время и после эпизодов ОРВИ и гриппа. Коморбидная патология более характерна для пациентов старшей возрастной группы, однако нередко встречается и среди трудоспособного населения. В приведенной группе пациентов важное место должны занимать стратегии, направленные на профилактику нарушений ИО [8].

Общепризнанным является тот факт, что нарушение питания повышает восприимчивость к инфекциям и тяжесть их течения. В свою очередь тяжелое течение заболевания и/или рецидивы инфекции увеличивают риск недоедания, вызывая анорексию и связанное с этим снижение потребления питательных веществ, формируя состояние мальабсорбции или изменяя метаболизм и увеличивая потребность в питательных веществах [16]. Соответственно, исключительно важно обеспечивать поступление в организм пациента необходимого количества микронутриентов в соответствии с рекомендуемой суточной нормой, что бывает трудно сделать, в том числе из-за снижения потребления, изменения скорости метаболизма и увеличения потерь. Группы риска включают людей с расстройствами пищевого поведения, курильщиков (как активных, так и пассивных), лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем, пациентов с хроническими заболеваниями, женщин в период беременности и кормления грудью, пациентов старше 65 лет.

После 30–35 лет в ИС человека наблюдаются разнообразные изменения, которые приводят к менее эффективной реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета, повышенной реактивности к аутоантигенам *in vivo*, восприимчивости к инфекциям, что согласуется с теорией иммунного старения [8, 13].

Обеспеченность микронутриентами имеет значимое влияние на ИС, особенно дефициты цинка, селена, витаминов D и B₆, которые широко распространены среди коморбидных пациентов. Как уже говорилось, после 30–35 лет начинает нарушаться регуляция в работе ИС, главным образом в результате изменений клеточного иммунитета: нарушения равновесия субпопуляций периферических Т-

и В-лимфоцитов, снижения соотношения субпопуляции Т-хелперных клеток типа 1 (Th1) к Th2 и клеток CD5-клеткам CD5+. Как следствие, клеточно-опосредованные иммунные реакции становятся слабее и не могут быть хорошо адаптированы к антигенному стимулу. Нутритивная поддержка комплексами, содержащими витамины B₆, E, фолиевую кислоту, селен, цинк, улучшает общую иммунную функцию и обращает вспять связанное с возрастом изменение противовоспалительного ответа Th2 на провоспалительный ИО, опосредованный цитокинами Th1, что обеспечивает более высокий уровень защиты от внутриклеточных инфекций [8, 17].

Роль нутриентов в формировании и поддержании иммунитета

Установлено, что наиболее важными для поддержания иммунокомпетентности являются витамины A, C, D, E, B₂, B₆ и B₁₂, фолиевая кислота, бета-каротин, селен, цинк и железо [18]. При этом к нутритивной поддержке следует подходить индивидуально, т.к. качественный и количественный составы компонентов должны быть оптимальными для конкретного пациента. Следует выделять лиц без рисков тяжелого и осложненного течения ОРВИ, которым достаточно базовой поддержки, и пациентов с рисками тяжелого течения и осложнений, требующих расширенной микронутриентной поддержки. Важно отметить, что большинство витаминно-минеральных комплексов (ВМК) для нутритивной поддержки являются доступными с экономической точки зрения, хорошо переносятся пациентами и могут использоваться в качестве базового инструмента реализации стратегии поддержания функции ИС с целью повышения неспецифической защиты организма [12].

Базовые нутриенты в формировании ИО: доказательная база

Витамин D не только регулирует обмен кальция и фосфора, но и имеет первостепенное значение для ИО, включая как врожденные, так и адаптивные реакции [19]. Известно, что адекватный статус витамина D является проблемой общественного здравоохранения в Российской Федерации [20].

Витамин D поддерживает целостность плотных межклеточных контактов в эпителии, что важно для блокировки межклеточного пути проникновения вирусов и снижения риска инфицирования, играет роль в дифференцировке моноцитов в макрофаги, а также повышает продукцию супероксида, усиливает фагоцитоз, что способствует реализации бактерицидного эффекта. Механизм модулирующего действия витамина D на иммунную функцию обусловлен способностью подавлять функции Th1, уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-2 и интерферона γ (ИФН- γ). Витамин D способствует переключению фенотипа макрофагов с провоспалительного M1 на противовоспалительный M2, что приводит к снижению выброса провоспалительных цитокинов в кровь и, возможно, риска цитокинового шторма, а также он может повышать активность врожденного клеточного иммунитета за счет стимуляции экспрессии антимикробных пептидов – дефенсинов. Дефенсины оказывают прямое антибактериальное действие, блокируют репликацию вирусов и формируют антиген-специфический ИО, стимулируют фагоцитоз, индуцируют продукцию ИЛ, ИФН, пролиферацию клеток CD4 и CD8, активируют систему комплемента [12].

В научной литературе опубликованы результаты исследований влияния дополнительного приема витамина D при ВИ, в частности при инфекциях верхних ДП [21]. В нескольких метаанализах показано, что дополнительный прием витамина D приводит к снижению заболеваемости инфекциями ДП [22–24]. В систематическом об-

зоре и метаанализе 25 рандомизированных клинических исследований продемонстрировано, что ежедневный или еженедельный прием витамина D снижает частоту острых инфекций ДП [25]. Наиболее выраженный эффект отмечен у субъектов с исходным дефицитом витамина D [уровень 25(ОН)D в сыворотке <25 нмоль/л; <10 нг/мл], в частности выявлено снижение риска возникновения острого эпизода на 70%. Полученные результаты согласуются с когортными данными исследования Н. Brenner (2021 г.) продолжительностью 15 лет с участием 9548 взрослых пациентов, в котором установлена взаимосвязь между недостаточностью витамина D [уровень 25(ОН)D в крови 30–50 нмоль/л] или дефицитом (уровень <30 нмоль/л) и повышением риска летального исхода (ЛИ) от респираторных инфекций [26]. Автором сделан вывод об ассоциации 41% ЛИ при респираторных заболеваниях с дефицитом витамина D.

Опубликованы данные, которые свидетельствуют о корреляции между недостаточной обеспеченностью витамином D, определяемым по уровню циркулирующего 25(ОН)D, и более высокими показателями заболеваемости, тяжестью течения и смертностью от COVID-19 [27–32]. Систематический обзор и метаанализ 27 публикаций показали, что у людей с тяжелыми симптомами COVID-19 дефицит витамина D наблюдается на 65% чаще, чем у тех, у кого симптомы были легкими. Кроме того, недостаточность витамина D ассоциирована с увеличением числа госпитализаций и повышением смертности от COVID-19 [33]. Используя многофакторный анализ, авторы пришли к выводу о том, что у пациентов с уровнем 25(ОН)D <20 нг/мл риск инфицирования на 54% выше по сравнению с лицами с уровнем 25(ОН)D 30–34 нг/мл [34].

Исходя из имеющихся данных, можно сделать заключение о том, что статус по витамину D играет значимую роль в отношении риска заражения, тяжести течения, длительности периода реконвалесценции, прогноза и исхода заболевания при ОРВИ.

В 2003 г. финские власти реализовали программу обязательного обогащения молочных продуктов витамином D, что позволило повысить обеспеченность витамином D (уровень >75 нм/л) практически у всего населения. Примечательно, что Финляндия имеет одни из самых низких показателей заболеваемости и смертности от COVID-19 в Европе [35].

В Российской Федерации разработаны проект клинических рекомендаций «Дефицит витамина D» и национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [36]. Однако приверженность выполнению рекомендаций остается низкой [12], а уровень обеспеченности населения витамином D – неудовлетворительным.

Витамин С – водорастворимый антиоксидант, который играет ключевую роль в ИС организма. В адаптивной ИС витамин С участвует в дифференцировке и пролиферации как Т-, так и В-лимфоцитов, а также поддерживает выработку антител. Витамин С накапливается в лейкоцитах в концентрациях в 50–100 раз выше, чем в плазме. При инфицировании организма человека происходит быстрая утилизация витамина С из лейкоцитов для реализации оксидативного взрыва, направленного против патогенов и защиты лейкоцитов от разрушения агрессивными кислородными радикалами. В этот период необходимо дополнительное экзогенное поступление аскорбиновой кислоты. Нарушение баланса между антиоксидантной защитой и образованием оксидантов может влиять на активность провоспалительных факторов транскрипции, таких как нуклеарный фактор каппа-би (NF-κB). Повышение уровня оксидантов приводит к активации NF-κB, запускается сигнальный каскад, в результате чего увеличивается продукция прооксидантных молекул и медиаторов воспаления. Ингибирование NF-κB, наоборот, можно рассматривать в

качестве терапевтического подхода против ВИ [37]. Прием витамина С в дозах на уровне пищевой суточной потребности поддерживает механизмы респираторной защиты, профилаксирует ВИ и/или сокращает их продолжительность и тяжесть. Аскорбаты обладают антигистаминоподобными свойствами, в результате чего снижают выраженность клинических симптомов гриппа и ОРВИ [38].

Дефицит витамина С приводит к нарушению иммунитета, увеличению частоты и тяжести ОРВИ, развитию такого осложнения, как пневмония. Дополнительный прием витамина С может уменьшить выраженность клинических симптомов ОРВИ, а также частоту госпитализаций и продолжительность пребывания в стационаре. Опубликованы данные научных исследований, в которых продемонстрировано, что ежедневный прием витамина С в дозе 200 мг или более снижает тяжесть течения и продолжительность времени нетрудоспособности (на 8% – у взрослых, на 14–18% – у детей) при инфекциях верхних ДП [39]. Ежедневный прием витамина С в дозе 200 мг пожилыми пациентами, госпитализированными с ОРВИ, способствовал более легкому течению и более быстрому выздоровлению, особенно при исходной низкой концентрации витамина С [40]. Более высокое потребление и уровень витамина С в плазме связаны с лучшими клиническими результатами [37]. Уровень витамина С в лейкоцитах, а также функция нейтрофилов снижаются с возрастом [12], в связи с чем целесообразно проводить нутритивную поддержку витамином С в эпидемиологический сезон простудных заболеваний у пожилых пациентов.

Цинк (Zn) участвует в многочисленных функциях врожденного и адаптивного иммунитета, а также в защите от ОС [41]. В организме человека нет системы длительного хранения цинка, поэтому для поддержания физиологических функций и относительно небольшого обменного пула цинка необходимо постоянное экзогенное поступление из продуктов питания или биологически активных добавок (БАД). Дефицит цинка приводит к изменению функции клеточного барьера в эпителиальных тканях легких за счет активации передачи сигналов рецепторов ИФН-γ, фактора некроза опухоли α и Fas, а также апоптоза in vitro. У цинка верифицированы как иммуномодулирующие, так и противовирусные свойства [12]. Цинк играет важную роль в рекрутинге нейтрофильных гранулоцитов и хемотаксической активности, оказывает положительное влияние на клетки-киллеры (NK-клетки), фагоцитоз, снижение ОС и активность CD4+ и CD8+ Т-клеток. Дефицит цинка снижает количество лимфоцитов и нарушает их функцию. Фактически дополнительное экзогенное поступление данного микроэлемента в организм на уровне пищевой суточной потребности увеличивает количество Т- и NK-клеток, а также экспрессию и количество растворимого рецептора ИЛ-2. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что катионы Zn²⁺, особенно в сочетании с ионофором Zn пиритионом, ингибируют активность РНК-полимеразы COVID-19 за счет снижения ее репликации, что открывает перспективы применения Zn²⁺ в качестве противовирусного агента при лечении COVID-19 [42].

Ранее существовавший дефицит цинка может предрасполагать пациентов к тяжелому прогрессирующему течению COVID-19. У пожилых людей, помещенных в специализированные учреждения, высокое содержание микроэлемента в плазме (≥70 мг/дл) связано с более низкой частотой возникновения пневмонии и более быстрым выздоровлением, а также с меньшим количеством дней применения антибиотиков по сравнению с пациентами, у которых содержание микроэлемента в плазме крови составляло <70 мг/дл. В исследовании с приемом 25 мг цинка 2 раза в сутки в течение 5 дней на фоне нутритивной поддержки возросло количество благоприятных исходов у взрослых (выписка из стационара), снизилась потребность в вентиляции

легких, госпитализации в отделение интенсивной терапии, смертность и перевод в хоспис для пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии [43–45].

В систематическом обзоре, опубликованном в Кокрановской базе данных, выявлено значительное сокращение продолжительности ОРВИ, а также коэффициента заболеваемости ОРВИ ($p=0,006$) в ответ на дополнительное поступление экзогенного цинка в виде нутритивной поддержки [46].

Таким образом, в настоящее время имеется доказательная база улучшения прогноза ВИ как у стационарных, так и у амбулаторных пациентов при применении витаминов С и D. Полученные новые результаты наряду с существующими данными о роли цинка в иммунитете привлекли интерес к потенциальному использованию цинка для профилактики и/или лечения ОРВИ. На основании имеющейся доказательной базы перечисленные микронутриенты целесообразно применять в качестве базовой нутритивной поддержки для уменьшения риска инфицирования и профилактики тяжелого течения респираторных инфекций. Комбинация, содержащая витамины С, D и цинк, представляет собой достаточный минимум для проведения популяционной профилактики в эпидемиологический сезон. Пациентам групп риска, в частности с хроническими заболеваниями, мальабсорбцией, коморбидным больным, представителям старшей возрастной группы, целесообразно проводить нутритивную поддержку ВМК более широкого состава по формированию адекватного ИО при воздействии инфекционных агентов.

Другие микронутриенты, участвующие в формировании ИО, и механизмы их действия

Ретинол (витамин А) важен для регуляции количества и функции естественных NK-клеток, макрофагов и нейтрофилов. Снижая уровень экспрессии ИФН- γ и повышая секрецию ИЛ-5, витамин А играет регуляторную роль на ранней стадии дифференцировки NK-клеток. Более того, он регулирует дифференцировку предшественников дендритных клеток и способствует секреции дендритными клетками провоспалительных цитокинов ИЛ-12 и 23. Ретинол играет решающую роль в транскрипционной и эпигеномной программе Th9. Фагоцитарная и окислительная активности витамина А необходимы для антимикробного действия макрофагов [47].

Витамин А поддерживает адаптивный иммунитет, является физиологическим модулятором нормального роста и дифференцировки В-клеток. Экспериментальные исследования на животных показали снижение выработки антител при дефиците витамина А. Продукция антител может быть усилена влиянием витамина А на развитие Th2 и антигенпрезентирующих клеток. Ретиноиды играют основополагающую роль в клеточном иммунитете, являясь одним из основных кофакторов активации Т-клеток и влияя на экспрессию мембранных рецепторов, которые участвуют в передаче сигналов Т-клеток [12, 46].

Антиоксиданты витамин Е и селен. Недостаток витамина Е и/или селена изменяет ИО на ВИ. Витамин Е и селен увеличивают количество Т-клеток, усиливают ответы митогенных лимфоцитов, повышают секрецию цитокинов ИЛ-2, стимулируют активность NK-клеток. Все приведенные эффекты способствуют снижению риска инфицирования. Экспериментальные исследования на животных показали, что дополнительное экзогенное поступление в организм селена и витамина Е повышает сопротивляемость к респираторным инфекциям [12]. Положительный эффект дополнительного приема селена при различных ВИ у людей [47] заключается в увеличении выработки ИФН- γ и цитокина, который ингибирует репликацию вируса. Известно, что дефицит селена приводит к мутации РНК-вирусов, таких как вирусы Коксаки и грипп А, в более

вирулентные варианты [48]. В ряде исследований выявлена значительная корреляция между плазменным уровнем селена и исходом случаев COVID-19 в Китае [49]. В городах, жители которых, как известно, имеют низкий статус по селену, уровень смертности от COVID-19 был значительно выше, а показатели выздоровления значительно ниже по сравнению с районами с нормальным статусом жителей по селену [50]. В небольшом исследовании выявлен более низкий уровень селена у пациентов с ЛИ от COVID-19 по сравнению с выжившими [51]. Дефицит селена и селенопротеина наблюдался у 64,7 и 70,6% недавно умерших пациентов с COVID-19 соответственно, тогда как в группе выживших – у 39,3 и 32,6% соответственно. В другом исследовании обнаружена связь между скоростью выздоровления при COVID-19 и статусом по селену: селенит натрия может окислять тиоловые группы в вирусной протеиндисульфидизомеразе, делая ее неспособной проникать через мембрану здоровой клетки [52]. Низкий уровень селена широко распространен в Европе, поэтому дополнительный прием селена в профилактических дозах в группах риска тяжелого протекания ОРВИ представляется рациональной стратегией [12].

Медь (Cu) обладает мощной активностью против бактериальных патогенов. Медь накапливается внутри макрофагов в фаголизосомах иммунных клеток для борьбы с инфекцией. Значимый дефицит меди оказывает неблагоприятное воздействие на функцию ИС. Нейтропения является клиническим признаком дефицита меди у человека [11].

Железо, согласно современным научным данным, является ключевым модулятором врожденных и адаптивных иммунных реакций. Мутация рецептора трансферрина-1 (который транспортирует железо в лимфоциты) вызывает у людей тяжелый иммунодефицит с низким уровнем циркулирующих IgG и снижением пролиферации Т- и В-клеток. Интенсивный метаболизм активированных лимфоцитов требует большого количества железа, а Т- и В-клеточные ответы на аденовирус ингибируются у экспериментальных животных при дефиците железа.

Связь уровня сывороточного железа с количеством лимфоцитов, вероятно, отражает потребность адаптивного ИО в железе [53, 54].

Дефицит железа является серьезной проблемой общественного здравоохранения и наиболее распространенным дефицитом питания во всем мире. Группу риска по железодефициту составляют дети, женщины репродуктивного возраста, а также коморбидные пациенты старших возрастных групп [55], которые наиболее уязвимы к COVID-19 и другим ВИ.

Витамины группы В (B_2 рибофлавин, B_6 пиридоксин, B_9 фолат, B_{12} кобаламин) обеспечивают одноуглеродные единицы, используемые в синтезе пуринов и дезоксипиридинатов, которые, в свою очередь, необходимы для синтеза ДНК и матричной РНК. Следовательно, влияние витаминов группы В на иммунную функцию логически вытекает из функций в организме человека: антитела и цитокины образуются из аминокислот, а витамины группы В являются коферментами в их метаболизме. У пожилых коморбидных пациентов диагностированный дефицит витаминов группы В ассоциирован с уменьшением количества и функциональности циркулирующих Т-лимфоцитов. Дефицит фолата снижает устойчивость организма к воздействию инфекционных агентов путем влияния на клеточный иммунитет за счет уменьшения доли циркулирующих Т-лимфоцитов и их пролиферации [56]. Дефицит витамина B_{12} может привести к появлению неактивной формы фолата, поскольку снижается активность метионинсинтазы. В результате возникают вторичный дефицит фолиевой кислоты и нарушения синтеза тимидина и пуринов, а затем и ДНК, синтеза РНК, что приводит к изменению секреции Ig [57] (табл. 1).

Таблица 1. Влияние дефицита микронутриентов на иммунные реакции организма человека и риск инфицирования [8]

Микронутриент	Влияние дефицита
Витамин С	Увеличение окислительного повреждения. Повышение заболеваемости в эпидемиологический сезон. Усиление тяжести течения инфекционных заболеваний. Снижение реакции гиперчувствительности замедленного типа. Замедление заживления и склонности к инфицированию ран. Повышение риска онкопролиферативных заболеваний
Витамин D	Повышение заболеваемости в эпидемиологический сезон. Усиление тяжести течения инфекционных заболеваний и повышение количества ЛИ. Уменьшение количества лимфоцитов. Снижение массы лимфоидных органов. Повышение риска аутоиммунных заболеваний (рассеянного склероза, системной красной волчанки, ревматоидного артрита)
Витамин А	Повышенная восприимчивость к инфекциям (в том числе к кори, малярии, кишечным инфекциям). Снижение иммунной защиты организма путем изменения количества и активности НК-клеток, функции нейтрофилов, способности макрофагов фагоцитировать патогены, роста и дифференцировки В-клеток, уменьшения количества и изменения распределения Т-клеток
Витамин Е	Нарушает как гуморальные, так и клеточно-опосредованные аспекты адаптивного иммунитета, включая функцию В- и Т-клеток
Витамин В ₆	Лимфоцитопения, снижение массы лимфоидной ткани, снижение реакции на митогены, нарушение клеточного иммунитета, снижение ИО
Витамин В ₁₂ , фолаты (В ₉)	Подавление иммунных реакций (например, реакции гиперчувствительности замедленного типа, пролиферации Т-клеток)
Цинк	Снижение количества и функции лимфоцитов, особенно Т-клеток, изменение выработки цитокинов, что способствует ОС и воспалению. Ускорение атрофии тимуса. Повышение восприимчивости к ВИ, бактериальным и грибковым инфекциям (особенно к диарее и респираторным заболеваниям)
Железо	Снижение способности к адекватному ИО (снижение реакции гиперчувствительности замедленного типа, чувствительности к митогенам, активности НК-клеток), бактерицидной активности лимфоцитов, уровня ИЛ-6
Медь	Аномально низкий уровень нейтрофилов. Потенциально повышенная восприимчивость к инфекции
Селен	Нарушение гуморального и клеточного иммунитета. Повышенная восприимчивость к ВИ. Повышение риска онкопролиферативных заболеваний

Проведено наблюдение за активностью НК-клеток в ходе исследования с участием 60 здоровых испытуемых в возрасте 55–70 лет, которые помимо сбалансированного рациона получали в течение 4 мес БАД, содержащую 400 мкг фолиевой кислоты, 120 МЕ витамина Е и 3,8 г витамина В₁₂. Цитотоксическая активность НК-клеток возросла у лиц, принимавших комплекс витаминов, и снизилась у участников, не принимавших БАД. Люди, принимавшие БАД, сообщили о меньшем количестве случаев инфекций ($p=0,02$), соответственно, это позволяет предположить, что прием ВМК данного состава повышает устойчивость к воздействию инфекционных агентов [58]. Исследование демонстрирует важность не только оптимального содержания витаминов В₁₂ для поддержания адекватного ИО, но и синергизма нутриентов для формирования адекватного ИО.

Синергичные эффекты нутриентов, усиливающие ИО

Витамины и микроэлементы с антиоксидантной активностью (витамины С, Е, селен, медь и цинк) противодействуют потенциальному повреждению клеточных тканей активными формами кислорода и модулируют функцию иммунных клеток посредством регуляции редокс-чувствительных факторов транскрипции, влияют на выработку цитокинов и простагландинов. Микронутриенты влияют на ИО, оказывая регуляторное действие на дифференцировку Т-клеток-предшественников в популяцию Т-клеток либо с Th1-профилем провоспалительных цитокинов, либо Th2-профилем противовоспалительных цитокинов. Клетки Th1 продуцируют ИФН и стимулируют иммунитет к внутриклеточным патогенам. Клетки Th2 вырабатывают ИЛ-4, который стимулирует иммунитет к внеклеточным патогенам и стимулирует рост клеток Th2.

Адекватное потребление витаминов В₆, В₁₂, С, Е, фолиевой кислоты, а также селена, цинка, меди и железа поддерживает ИО, опосредованный цитокинами Th1, с достаточной выработкой провоспалительных цитокинов и позволяет избежать перехода к противовоспалительному ИО, опосредованному Th2-клетками, и повышенному риску внеклеточных инфекций.

Витамины А и D играют важную роль как в клеточном, так и в гуморальном ответе, поддерживают Th2-опосредованный противовоспалительный цитокиновый профиль. Дефицит витамина А ослабляет как врожденный иммунитет, так и адаптивный ИО на инфекцию, что приводит к на-

рушению способности противодействовать внеклеточным патогенам. Дефицит витамина D коррелирует с более высокой восприимчивостью к инфекциям из-за нарушения локализованного врожденного иммунитета и дефектов антиген-специфического клеточного ИО.

Витамины С и Е предотвращают перепроизводство простагландина E2 макрофагами, предупреждая, соответственно, возможность супрессивного воздействия на клеточный и гуморальный иммунитет, участвуют в регуляции внутриклеточной передачи сигналов через NF-κB. Дефицит селена позволяет вирусам мутировать в более вирулентные формы в организме хозяина. Неадекватный статус или дефицит данных микроэлементов вызывает дисбаланс макрофагов и сдвиг ответа цитокинов Th1 в сторону противовоспалительного ответа цитокинов Th2, что повышает восприимчивость к инфекциям. Дефицит цинка вызывает дисбаланс путем подавления ИО Th1-клеток, но без влияния на гуморальный иммунитет. Дефицит железа влияет как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Добавление витамина С улучшает антимикробную эффективность и активность НК-клеток. Дополнительное поступление витамина Е снижает показатели ОС, пролиферацию лимфоцитов, нормализует соотношение CD4+/CD8+. Цинк, селен и железо повышают содержание клеточных медиаторов врожденного иммунитета, опосредованного цитокинами Th1, с ограниченным воздействием на В-клетки.

Различные механизмы воздействия и разные точки приложения микронутриентов, корректирующих ИО организма, наличие синергичных взаимодействий позволяют обсуждать гипотезу о более выраженном эффекте многокомпонентных ВМК. Опыт применения ВМК в составе стандартной комплексной терапии различных заболеваний, а также в профилактических стратегиях при ведении пациентов с хроническими заболеваниями как целью предупреждения обострений и профилактики осложнений позволяет говорить о целесообразности использования ВМК полного состава для коррекции ИО у коморбидных пациентов.

Заключение

Статус обеспеченности человека микронутриентами ассоциирован с защитой организма от воздействия инфекционных агентов. Дефицит нутриентов подавляет иммунные функции, влияет на врожденный и адаптивный ответ, что

приводит к нарушению регуляции сбалансированного ответа хозяина. В результате повышается восприимчивость к инфекциям, возрастают заболеваемость и смертность. В свою очередь инфекционный процесс усугубляет дефицит микронутриентов, приводит к снижению потребления питательных веществ, увеличивает их потери и препятствует использованию за счет изменения метаболических путей.

Что же касается врожденного иммунитета, то нутриенты играют основополагающую роль в поддержании структурной и функциональной целостности физических барьеров, таких как кожа и слизистые оболочки, участвуют в поддержании активности антимикробных белков и хемотаксиса иммунных клеток, влияют на фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов. Дефицит витаминов и некоторых минералов ослабляет адаптивный иммунитет, в частности гуморальный ответ (опосредованный антителами) и клеточно-опосредованный иммунитет. Нутритивная поддержка ВМК рационального состава является стратегией, направленной на коррекцию ИО. БАД должны дополнять здоровую диету и содержать микронутриенты в пределах рекомендуемых значений на уровне пищевой суточной потребности. Целесообразно использовать дифференцированный подход к применению ВМК для модуляции функционирования ИС. Базовой нутритивной поддержки витаминами С, D и цинком достаточно у людей без рисков тяжелого и осложненного течения ОРВИ. Поскольку старение, наличие хронических заболеваний, коморбидность оказывают кумулятивное влияние на иммунные реакции, а многие пожилые люди имеют слабые клеточно-опосредованные иммунные реакции, то целесообразно использовать расширенную микронутриентную поддержку, сделав фокус на витамины А, группы В, Е, медь, селен, что даст возможность снизить риски тяжелого течения и осложнений.

Применение ВМК может быть безопасным, недорогим и эффективным способом восполнения дефицита питательных веществ и улучшения иммунитета у населения. В настоящее время стратегия является недооцененной и представляет собой существенное дополнение к другим общепринятым мерам по борьбе с ОРВИ, таким как социальное дистанцирование, ношение масок и соблюдение мер гигиены.

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. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Байер». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by «Bayer». During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

1. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed: 15.02.2024.

2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44. DOI:10.1038/s41564-020-0695-z
3. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl. 2):S3-23. DOI:10.1016/j.jaci.2009.12.980
4. Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, et al. Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. *Clin Immunol.* 2020;220:108545. DOI:10.1016/j.clim.2020.108545
5. Rayman MP, Calder PC. Optimising COVID-19 vaccine efficacy by ensuring nutritional adequacy. *Br J Nutr.* 2021;126(12):1919-90. DOI:10.1017/S0007114521000386
6. Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(1):16-22. DOI:10.3109/09513590.2013.852531
7. Pandya PH, Murray ME, Pollok KE, Renbarger JL. The Immune System in Cancer Pathogenesis: Potential Therapeutic Approaches. *J Immunol Res.* 2016;2016:4273943. DOI:10.1155/2016/4273943
8. Maggini S, Maldonado P, Cardim P, et al. Vitamins C, D and Zinc: Synergistic Roles in Immune Function and Infections. *Vitam Miner.* 2017;6:1318-2376. DOI:10.4172/2376-1318.1000167
9. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(3):299-309. DOI:10.1017/S0029665113001286
10. Pecora F, Persico F, Argentiero A, et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients.* 2020;12(10):3198. DOI:10.3390/nu12103198
11. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health.* 2020;3(1):74-92. DOI:10.1136/bmjnp-2020-000085
12. Ших Е.В., Махова А.А., Прокофьев А.Б., Назарчук А.С. Витамины и микроэлементы в профилактике инфекционных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2021;8:220-8 [Shikh EV, Makhova AA, Prokofiev AB, Nazarchuk AS. Vitamins and trace elements in the prevention of infectious diseases in women of reproductive age. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;8:220-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.8.220-228
13. Alpert P. The role of vitamins and minerals on the immune system. *Home Health Care Manag Pract.* 2017;29(3):199-202. DOI:10.1177/1084822317713300
14. Bresnahan KA, Tanumihardjo SA. Undernutrition, the acute phase response to infection, and its effects on micronutrient status indicators. *Adv Nutr.* 2014;5(6):702-11. DOI:10.3945/an.114.006361
15. Pecora F, Persico F, Argentiero A, et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients.* 2020;12(10). DOI:10.3390/nu12103198
16. Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1582-8. DOI:10.1086/587658
17. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients.* 2018;10(10):1531. DOI:10.3390/nu10101531
18. Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2000;30(6):931-3. DOI:10.1086/313792
19. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., и др. Роль витамина D при сезонных острых респираторных вирусных инфекциях и COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020;92(11):98-105 [Pigarova EA, Povalyaeva AA, Dzeranova LK, et al. The role of vitamin D in seasonal acute respiratory viral infections and COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(11):98-105 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000785
20. Ших Е.В., Махова А.А., Сизова Ж.М., Ших Н.В. Витамин D в профилактике осложнений беременности и заболеваний у детей первого года жизни. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(5):114-23 [Shikh EV, Makhova AA, Sizova ZhM, Shikh NV. The role of Vitamin D in the prevention of pregnancy complications and childhood diseases in the first year of life. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(5):114-23 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-5-114-123
21. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23(2):1-44. DOI:10.3310/hta23020
22. Berger MM, Herter-Aeberli I, Zimmermann MB, et al. Strengthening the immunity of the Swiss population with micronutrients: A narrative review and call for action. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;43:39-48. DOI:10.1016/j.clnesp.2021.03.012
23. Autier P, Mullie P, Macacu A, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):986-1004. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30357-1
24. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(4):300-3. DOI:10.4103/0976-500X.103685
25. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. DOI:10.1136/bmj.i6583
26. Brenner H. Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 Infections and Deaths-Accumulating Evidence from Epidemiological and Intervention Studies Calls for Immediate Action. *Nutrients.* 2021;13(2):411. DOI:10.3390/nu13020411
27. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, et al. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep.* 2020;10(1):20191. DOI:10.1038/s41598-020-77093-z

28. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. DOI:10.3390/nu12051359
29. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, et al. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics. *medRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.05.01.20079376
30. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, et al. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2020;12(9). DOI:10.3390/nu12092757
31. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020;287(17):3693-702. DOI:10.1111/febs.15495
32. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г. Профилактика и лечение COVID-19 с позиций постгеномного фармакологического анализа. Систематический компьютерный анализ 290 000 научных статей по COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):205-11 [Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG. Prevention and treatment of COVID-19 based on post-genomic pharmacological analysis: Systematic computer analysis of 290,000 scientific articles on COVID-19. *Терапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):205-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202635
33. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(5):1308-36. DOI:10.1080/10408398.2020.1841090
34. Yao X, Hamilton RG, Weng NP, et al. Frailty is associated with impairment of vaccine-induced antibody response and increase in post-vaccination influenza infection in community-dwelling older adults. *Vaccine*. 2011;29(31):5015-21. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.04.077
35. Jääskeläinen T, Itkonen ST, Lundqvist A, et al. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1512-50. DOI:10.3945/ajcn.116.151415
36. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ, 2018 [Natsional'naia programma «Nedostatocnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii». Moscow: Peditr", 2018 (in Russian)].
37. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211. DOI:10.3390/nu9111211
38. Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis. *J Am Coll Nutr*. 1992;11(2):172-6.
39. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD000980. DOI:10.1002/14651858.CD000980.pub4
40. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, et al. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalized patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64(3):212-9.
41. Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr*. 2013;4(1):82-91. DOI:10.3945/an.112.003038
42. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis*. 2020;100:343-4. DOI:10.1016/j.ijid.2020.09.014
43. Wessels I, Rolles B, Slusarenko AJ, Rink L. Zinc deficiency as a possible risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19. *Br J Nutr*. 2022;127(2):214-32. DOI:10.1017/S0007114521000738
44. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018;10(9):1203. DOI:10.3390/nu10091203
45. Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):446-64. DOI:10.1128/CMR.18.3.446-464.2005
46. Blomhoff HK, Smeland EB, Erikstein B, et al. Vitamin A is a key regulator for cell growth, cytokine production, and differentiation in normal B cells. *J Biol Chem*. 1992;267(33):23988-92.
47. Bermano G, Méplan C, Mercer DK, Hesketh JE. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr*. 2021;125(6):618-27. DOI:10.1017/S0007114520003128
48. Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl. 1):1463S-7S. DOI:10.1093/jn/133.5.1463S
49. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, et al. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1297-9. DOI:10.1093/ajcn/nqaa095
50. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, et al. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr*. 2015;6(1):73-82. DOI:10.3945/an.114.007575
51. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(7):2098. DOI:10.3390/nu12072098
52. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses*. 2020;143:109878. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109878
53. Jiang Y, Li C, Wu Q, et al. Iron-dependent histone 3 lysine 9 demethylation controls B cell proliferation and humoral immune responses. *Nat Commun*. 2019;10(1):2935. DOI:10.1038/s41467-019-11002-5
54. Frost JN, Tan TK, Abbas M, et al. Hepcidin-Mediated Hypoferremia Disrupts Immune Responses to Vaccination and Infection. *Med*. 2021;2(2):164-79.e12. DOI:10.1016/j.medj.2020.10.004
55. Ших Е.В., Махова А.А., Еременко Н.Н., и др. Рациональные комбинации в фармакотерапии железодефицита. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(3):108-16 [Shikh EV, Makhova AA, Eremenko NN, et al. Rational combinations in pharmacotherapy for iron deficiency. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023;22(3):108-16 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2023-3-108-116
56. Qureshi AA, Tan X, Reis JC, et al. Suppression of nitric oxide induction and pro-inflammatory cytokines by novel proteasome inhibitors in various experimental models. *Lipids Health Dis*. 2011;10:177. DOI:10.1186/1476-511X-10-177
57. Patel O, Kjer-Nielsen L, Le Nours J, et al. Recognition of vitamin B metabolites by mucosal-associated invariant T cells. *Nat Commun*. 2013;4:2142. DOI:10.1038/ncomms3142
58. Hartmann N, McMurtrey C, Sorensen ML, et al. Riboflavin Metabolism Variation among Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* Results in Differential Activation of Mucosal-associated Invariant T Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58(6):767-76. DOI:10.1165/rcmb.2017-0290OC

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность применения инновационного средства гигиены полости рта у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа в регуляции аппетита и пищевых предпочтений

Ф.Х. Дзгоева^{✉1}, Е.А. Картон², И.Г. Островская², Е.А. Шестакова^{1,3}, А.В. Анохина¹, М.В. Шестакова¹

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Сахарный диабет (СД) и ожирение – заболевания, приводящие к развитию системных осложнений, которые сокращают продолжительность жизни пациентов и снижают ее качество. Лечение и контроль этих заболеваний позволяет снизить риски осложнений. Однако существующие программы по изменению образа жизни и медикаментозная терапия обладают ограниченной эффективностью, в связи с чем особенно актуален поиск новых методов лечения СД и ожирения.

Цель. Определить эффективность применения средства для ухода за полостью рта (средства гигиены – СГ), содержащего куркумин, чабрец и катехины, у пациентов с ожирением и СД 2-го типа (СД 2) в снижении аппетита и изменении вкусовых предпочтений, а также улучшении состояния гигиены полости рта.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты 3 групп: с ожирением и СД 2, с ожирением без СД 2, контрольная группа лиц без ожирения и нарушений углеводного обмена. Всем участникам рекомендовано 3 раза в сутки орошать полость рта в течение 20–30 с СГ для полости рта, содержащим 0,25% куркумина, 0,05% чабреца и 0,05% катехинов, за 30 мин до еды в течение 30 дней. Исходно и через месяц ежедневного использования СГ определили пищевые предпочтения на основании опросника NHANES Food Questioner, а также оценили состояние полости рта.

Результаты. В исследование включены 67 пациентов. По данным опросника отмечалось снижение употребления во всех 3 группах испытуемых следующих продуктов: красное мясо, колбасные изделия, фаст-фуд, печенье, томатный сок, пиво, красное вино, сливочное масло. У пациентов с ожирением и СД 2 и без него уменьшались гиперемия, отек, язвенные дефекты и чувство сухости ротовой полости.

Заключение. Применение СГ привело к снижению аппетита и изменению вкусовых предпочтений, а также значимо улучшило состояние тканей слизистой оболочки ротовой полости и десен у пациентов с ожирением и СД 2 и без него. Требуется дальнейшие исследования для оценки терапевтического потенциала СГ с куркумином, чабрецом и катехинами в лечении ожирения и нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожирение, средство гигиены для полости рта с куркумином, чабрецом и катехинами, аппетит

Для цитирования: Дзгоева Ф.Х., Картон Е.А., Островская И.Г., Шестакова Е.А., Анохина А.В., Шестакова М.В. Эффективность применения инновационного средства гигиены полости рта у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа в регуляции аппетита и пищевых предпочтений. Consilium Medicum. 2024;26(12):846–850. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203047

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Сахарный диабет (СД) и ожирение – заболевания, характеризующиеся развитием ряда системных осложнений, которые значимо сокращают продолжительность жизни пациентов и снижают ее качество. Лечение этих заболеваний основано на немедикаментозных методах терапии, включающих модификацию образа жизни: изменение питания и расширение физических нагрузок [1]. Однако как программы по изменению образа жизни, так и медикаментозная терапия обладают ограниченной эффективностью, в связи с чем продолжается поиск новых методов лечения данных заболеваний.

В ряде исследований доказана связь метаболических изменений, сопровождающих ожирение и СД 2-го типа (СД 2), с сенсорными механизмами восприятия пищи [2]. Так, у животных с избыточной массой тела наблюдалась предрасположенность к жирной пище. В исследовании по оценке пищевых предпочтений животные с нормальной массой тела демонстрировали снижение склонности к жирному питанию, а животные с ожирением продолжали выбирать пищу, богатую жирами, даже при отсутствии чувства голода [3]. Однако связь между ощущением вкуса и массой тела у людей не выяснена. Недавний системати-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дзгоева Фатима Хаджимуратовна – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

Картон Елена Ароновна – д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Островская Ирина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., зав. уч. частью каф. биологической химии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Шестакова Екатерина Алексеевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Анохина Анастасия Васильевна – врач-диетолог Центра лечения и профилактики метаболических заболеваний и ожирения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института диабета, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

[✉]Fatima Kh. Dzgoeva – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Elena A. Karton – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0003-0007-2867

Irina G. Ostrovskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-6332-6348

Ekaterina A. Shestakova – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-6612-6851

Anastasiia V. Anokhina – nutritionist, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0009-0002-4590-644X

Marina V. Shestakova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Effectiveness of an innovative oral hygiene product in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus in regulating appetite and food preferences

Fatima Kh. Dzgoeva^{✉1}, Elena A. Karton², Irina G. Ostrovskaya², Ekaterina A. Shestakova^{1,3}, Anastasiia V. Anokhina¹, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Diabetes mellitus (DM) and obesity are diseases that lead to systemic complications that shorten life expectancy and reduce quality of life. Treatment and control of these diseases can reduce the risk of complications. However, existing lifestyle change programs and drug therapy have limited effectiveness, and therefore, the search for new methods of treating diabetes and obesity is still relevant.

Aim. To determine the effectiveness of an oral care product (OCP) containing curcumin, thyme, and catechins in patients with obesity and type 2 DM (T2DM) in reducing appetite, changing taste preferences, and improving oral hygiene.

Materials and methods. The study patients were divided into three groups: those with obesity and T2DM, those with obesity without T2DM, and a control group of persons without obesity and carbohydrate metabolism disorders. All participants were recommended to irrigate the oral cavity 3 times a day for 20–30 with an OCP containing 0.25% curcumin, 0.05% thyme, and 0.05% catechins 30 minutes before meals for 30 days. Initially and after a month of daily use of the OCP, food preferences were assessed based on the NHANES Food Questioner and the oral cavity condition.

Results. The study included 67 patients. According to the questionnaire, the consumption of the following products decreased in all three groups of subjects: red meat, sausages, fast food, cookies, tomato juice, beer, red wine, and butter. Hyperemia, edema, ulcerative defects, and oral dryness decreased in obese patients with and without T2DM.

Conclusion. OCP use decreased appetite and changed taste preferences and also significantly improved the condition of the oral mucosa and gums in obese patients with and without T2DM. Further studies are needed to assess the therapeutic potential of OCP with curcumin, thyme, and catechins in treating obesity and carbohydrate metabolism disorders.

Keywords: diabetes, obesity, oral hygiene product with curcumin, thyme, and catechins, appetite

For citation: Dzgoeva FKh, Karton EA, Ostrovskaya IG, Shestakova EA, Anokhina AV, Shestakova MV. Effectiveness of an innovative oral hygiene product in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus in regulating appetite and food preferences. *Consilium Medicum.* 2024;26(12):846–850. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203047

ческий обзор и метаанализ не обнаружили существенных различий в восприятии вкуса жирных кислот у лиц с нормальной массой тела и ожирением [4].

Исследования по модификации вкуса или обоняния для изменения вкусовых предпочтений говорят о возможной эффективности такого подхода с целью коррекции массы тела. Среди нескольких новых терапевтических соединений результаты в снижении массы тела у грызунов продемонстрировал иридоидный гликозид асперулозид [5].

В 2022 г. в России выдан патент на изобретение композиции для ухода за полостью рта пациентов с метаболическими нарушениями – стоматологической пенки, содержащей куркумин, чабрец и катехины и влияющей на микробиологический, иммунологический статус полости рта, а также вкусовой рецепторный аппарат*. Первые упоминания о катехинах появились в самом начале XX в. в журнале *Nature*, дальнейшие исследования показали многогранное влияние этих биофлавоноидов на организм. Экстракт зеленого чая воздействует на рецепторы полости рта, снижает аппетит, способствуя уменьшению массы тела [6].

По результатам предварительных исследований применение данного средства приводило к гигиеническому воздействию и повышению местного иммунитета ротовой полости [7]. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства стоматологической пенки обусловлены наличием в ней куркумина и катехинов [8, 9]. Эти вещества обладают собственным выраженным вкусом, за счет чего могут изменять восприятие вкуса различных компонентов пищи.

Цель исследования – определить эффективность применения средства для ухода за полостью рта (средства ги-

гиены – СГ), содержащего куркумин, чабрец и катехины, у пациентов с ожирением и СД 2 в снижении аппетита и изменении вкусовых предпочтений, а также улучшении состояния гигиены полости рта.

Материалы и методы

Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». В него включены пациенты 3 групп: с ожирением и СД 2, с ожирением без СД 2, контрольная группа лиц без ожирения и нарушений углеводного обмена.

В рамках стационарного лечения пациенты исходно проходили лабораторное обследование: уровень глюкозы, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), липидный профиль (концентрация триглицеридов – ТГ), содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Также рассчитывался коэффициент атерогенности, который равен отношению ХС ЛПНП к ХС ЛПВП.

Антропометрическое исследование оценивало рост, массу тела, окружность талии. Индекс массы тела (ИМТ) вычислялся как отношение массы (кг) к росту (м²).

Оценка аппетита проводилась по стандартизованному опроснику NHANES Food Questioner, переведенным на русский язык и адаптированным для исследуемой популяции.

После исходного обследования всем пациентам рекомендовалось орошать полость рта за 30 мин до еды в течение 20–30 с 3 раза в день СГ, в состав которого входили флавоноиды – экстракт 0,25% куркумина, 0,05% чабреца и 0,05% катехинов, в течение 1 мес. Среди всех участников

*Картон Е.А., Дзгоева Ф.Х., Шестакова М.В., и др. Патент RU №2777153. Композиция для ухода за полостью рта пациентов с метаболическими нарушениями: №2021126750. Заявлен 10.09.2021, опубликован 01.08.2022. Изобретения. Полезные модели. 2022;22:2.

Таблица 1. Характеристика групп обследованных (M±m)			
Показатели	Группы пациентов		
	Ожирение и СД 2 (n=25)	Ожирение и МС (n=42)	КГ (n=13)
Возраст, лет	46,9±4,34	47,8±2,51	45,2±2,2
Окружность талии, см	111±3,27*	100±5,18*	81,5±2,96
Рост, см	169±2,49	167±2,92	169±2,12
Масса тела, кг	99,5±4,77*	104±11,3*	69,3±3,11
ИМТ	34,8±1,62*	31,5±1,98*	24,2±0,88
HbA _{1c} , %	6,58±0,44*	6,25±0,43*	5,50±0,17
Глюкоза, ммоль/л	7,92±0,89*	6,24±0,39*	4,85±0,28
ТГ, ммоль/л	2,51±0,54*	1,62±0,19	1,27±0,23
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,11	1,21±0,10	1,90±0,34
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,95±0,61*	3,34±0,29*	2,24±0,22
КА	3,03±0,55*	2,87±0,39*	1,18±0,21

Примечание. МС – метаболический синдром, критерий Манна–Уитни * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, КА – коэффициент атерогенности.

исследования через месяц после применения данного СГ проведено повторное анкетирование по стандартизованным опросникам о потреблении всех групп продуктов, а также оценено состояние полости рта по данным визуального обследования.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica. Распределения количественных признаков представлены в виде средних \pm стандартное отклонение. U-критерий Манна–Уитни применили для сравнения количественных данных независимых выборок.

Получено согласие локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и информированное согласие пациентов на проведение данного исследования (протокол №16 от 13.09.2023).

Результаты

В исследование включены 67 пациентов. Все участники разделены на 3 группы: 42 пациента с ожирением без СД 2, 25 пациентов с компенсированным СД 2, 13 человек в контрольной группе.

Окружность талии, масса тела и ИМТ в группах с ожирением не различались, но статистически значимо ($p < 0,05$) выше данных контрольной группы. Все лица с ожирением (как с СД 2, так и без него) имели более высокие значения глюкозы и HbA_{1c}, ТГ и ХС ЛПНП по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$): табл. 1.

Исследование показало, что после применения изучаемого СГ, содержащего куркумин, чабрец и катехины, наблюдается значительное снижение сухости, гиперемии, отека, а также количества язв в полости рта как у пациентов с ожирением без СД 2 (рис. 1, а), так и у лиц с СД 2 (рис. 1, б): $p < 0,05$ для всех показателей (гиперемия, отек, наличие язв, сухость) в обеих группах.

Как видно из рис. 1, у пациентов с ожирением как с СД 2, так и без него отмечалось существенное улучшение состояния ротовой полости. Это может косвенно влиять на вкусовые предпочтения пациентов. Снижение сухости имеет важное значение для здоровья ротовой полости и чувствительности вкусовых рецепторов. Снижение гиперемии и отека указывает на уменьшение воспалительных процессов, а затягивание язв свидетельствует о регенерации поврежденных тканей, в том числе и эпителия почек вкусовых рецепторов.

Для оценки влияния СГ на аппетит и снижение объема потребляемой пищи использовались стандартизованные опросники NHANES Food Questioner.

Рис. 1. Динамика состояния полости рта у пациентов с ожирением без СД 2 (а) и с СД 2 (б) после применения СГ, содержащего куркумин, чабрец и катехины.

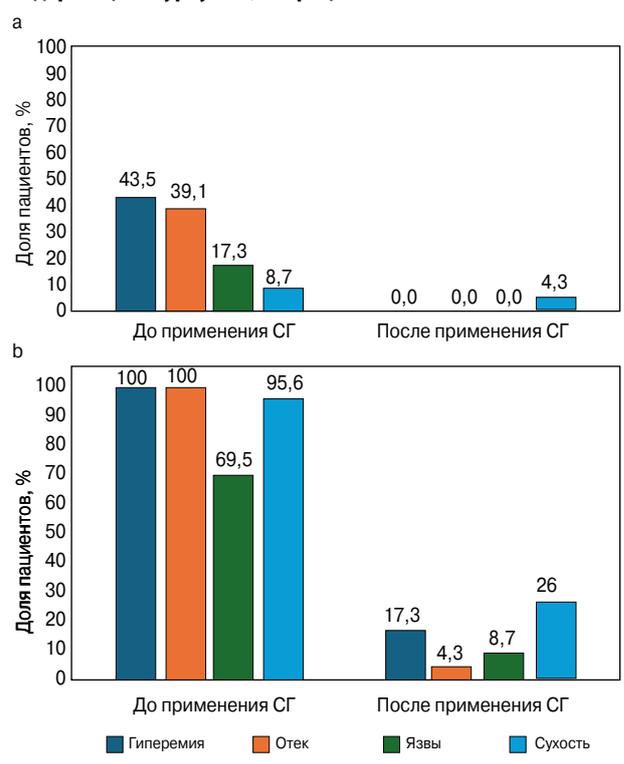
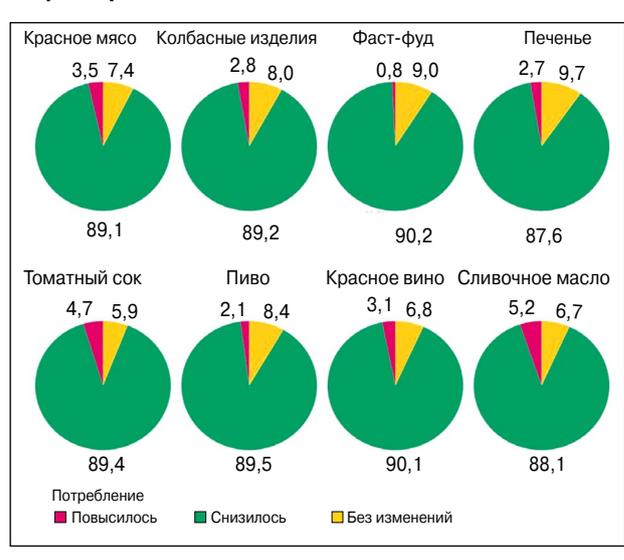


Рис. 2. Динамика потребления некоторых групп продуктов на фоне применения СГ, %.



По результатам анализа опросников во всех 3 группах отмечалось схожее изменение потребления основных групп продуктов. На рис. 2 представлены объединенные данные для лиц с ожирением и контрольной группы. Среди всех групп продуктов показаны те, динамика потребления которых имела статистическую значимость по сравнению с исходными значениями.

Обращает на себя внимание снижение объема потребляемой пищи, особенно энергоемкой, содержащей жир и легкоусвояемые углеводы.

Таким образом, анкетирование показало, что использование СГ с куркумином, чабрецом и катехинами положительно влияет на снижение аппетита и изменение вкусовых предпочтений, в том числе у лиц с ожирением и СД 2.

Обсуждение

Согласно определению, вкус представляет собой сложное сочетание ощущений, которые возникают при приеме пищи. Влияние на вкус могут оказывать тактильные, тепловые, болевые и другие кинестетические эффекты (покалывание, жжение и т.д.). Вкусовой химический сигнал, поступающий из ротовой полости в кору головного мозга, взаимодействует с обонятельными сигналами, затем преобразуется в электрический импульс и посредством ветвей черепных нервов (V, VII, IX, X) поступает в центр вкусовых ощущений [10]. Активность вкусовых почек напрямую зависит от состояния здоровья слизистой полости рта.

Существует множество различных нелетучих соединений, которые влияют на аппетит. Все они считаются «химическими модуляторами вкуса», которые либо усиливают, либо подавляют один из пяти основных вкусов пищи: кислый, соленый, сладкий, горький и умами [11]. Например, соленый вкус связан с активацией ионов натрия. Кислый обусловлен концентрацией ионов водорода. Восприятие сладкого вызвано сахарозой или подсластителями, которые иницируют взаимодействие рецепторов с белками G-семейства T1R2/T1R3 в апикальной части клеток вкусовых рецепторов. Горький вызывают такие молекулы, как терпеноиды и 6-пропил-2-тиоурацил, связывающиеся с рецепторными белками семейства T2Rs. Вкус умами, характерный для высокобелковой пищи, в том числе и растительного происхождения, генерируется аминокислотами, такими как L-глутамат и аспарат, сочетающимися с инозинатом/гуанилатом.

Предлагаемая композиция для ухода за полостью рта пациентами с метаболическими нарушениями содержит СК-СО₂-экстракт (горофит) чабреца. В связи с содержанием терпеновых фенолов, входящих в состав экстракта чабреца, происходит воздействие на рецепторы языка: подавление активности сладких рецепторов и стимуляция рецепторов горького вкуса.

Это влияет на снижение уровня грелина, что, в свою очередь, способствует уменьшению аппетита [12]. Длительное применение горечи (чабреца) ожидаемо обладает противовоспалительным действием и активизируют регулярное выделение желчи, которая эмульгирует жиры и снижает их аккумуляцию в депо.

В компоненты СГ включены также экстракты *Curcuma longa* (Turmeric) Root Extract (экстракт куркумы), *Camellia Sinensis Leaf Extract* (экстракт зеленого чая с долей катехинов 15%). Катехины – это антиоксидантные полифенолы, которые могут влиять на регуляторные Т-клетки, имеющие ключевое значение в иммунной функции. Катехины, действуя на вирусные клетки, подавляют их активность, кроме того, замедляют образование и рост стрептококковых бактерий, типичных для ротовой полости [13]. Таким образом, катехины поддерживают здоровье ротовой полости, снижают бактериальную и вирусную нагрузку, тем самым внося позитивный вклад в регуляцию вкусовых рецепторов, а также нейтрализуют неприятный запах изо рта.

Третий компонент применяемого средства для полости рта – куркумин (экстракт корней куркумы) – оказывает модулирующее влияние на определенные сигнальные пути организма, взаимодействует с целым рядом молекул-мишеней и связывается с поверхностными и внутриклеточными протеинами, вызывая изменения функционального состояния клеток. Это и обуславливает широкий спектр свойств куркумина: противовоспалительных, анальгезирующих, антиоксидантных; его можно расценивать как уникальный природный антибиотик [14]. Помимо перечисленных свойств, куркумин усиливает биодоступность экстракта зеленого чая.

В представленной композиции для ухода за полостью рта находятся летучие соединения экстрактов чабреца, куркумы, зеленого чая, которые при длительном употреблении

могут обладать потенцирующим влиянием в стимулировании обонятельных рецепторов у пациентов с метаболическими нарушениями [15].

Заключение

Применение СГ с куркумином, чабрецом и катехинами может эффективно снизить гиперемию и отек в ротовой полости, а также усилить регенерацию поврежденных тканей, в том числе и эпителия почек вкусовых рецепторов у пациентов с метаболическими нарушениями. Данное СГ позволило опосредованно контролировать аппетит и изменять вкусовые предпочтения у лиц с ожирением и СД 2. Требуются дальнейшие исследования для оценки терапевтического потенциала СГ с куркумином, чабрецом и катехинами в лечении ожирения и нарушений углеводного обмена.

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 проведено в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (НИОКР №123021300168-7).

Funding source. The study was supported by the Governmental. Task, assignment number №123021300168-7.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (протокол №16 от 13.09.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (Endocrinology Research Centre, Minutes No. 16, 13.09.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. М., 2023 [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov Alu, et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. Moscow, 2023 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
2. Palouzier-Paulignan B, Lacroix M-C, Aime P, et al. Olfaction Under Metabolic Influences. *Chem Senses*. 2012;37(9):769-97. DOI:10.1093/chemse/bjs059
3. Braymer HD, Zachary H, Schreiber AL, Primeaux SD. Lingual CD36 and nutritional status differentially regulate fat preference in obesity-prone and obesity-resistant rats. *Physiol Behav*. 2017;174:120-7. DOI:10.1016/j.physbeh.2017.03.015
4. Tucker RM, Kaiser KA, Parman MA, et al. Comparisons of fatty acid taste detection thresholds in people who are lean vs. overweight or obese: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0169583. DOI:10.1371/journal.pone.0169583

5. Ishaq M, Tran D, Wu Y, et al. Asperuloside Enhances Taste Perception and Prevents Weight Gain in High-Fat Fed Mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:615446. DOI:10.3389/fendo.2021.615446
6. Ohishi T, Fukutomi R, Shoji Y, et al. The Beneficial Effects of Principal Polyphenols from Green Tea, Coffee, Wine, and Curry on Obesity. *Molecules*. 2021;26(2):453. DOI:10.3390/molecules26020453
7. Картон Е.А., Дзгоева Ф.Х., Шестакова М.В., и др. Изучение эффективности средства гигиены полости рта, содержащего куркумин и катехины, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением после бариатрической хирургии. *Ортодонтия*. 2023;4(104):40-6 [Karton EA, Dzgoeva FK, Shestakova MV, et al. The efficacy of curcumin and vatechin-containing oral hygiene products in individuals with type II diabetes and obesitu following bariatric surgery is being studied. *Ortodontia*. 2023;4(104):40-6 (in Russian)]. EDN: TJYMQA
8. Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М. Куркумин – «золотой нутрицевтик»: разноплановая защита от болезней цивилизации. *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение*. 2023;12(1):66-74 [Pashkova Elu, Antsiferova DM. Curcumin, the gold nutraceutical: various protection against diseases of civilization. *Endokrinologija. Novosti. Mnenia. Obuchenie*. 2023;12(1):66-74 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2023-12-1-66-74
9. Hartogh D, Gabriel A, Tsiani E. Antidiabetic properties of Curcumin II: Evidence from In Vivo Studies. *Nutrients*. 2020;12(1):58-85. DOI:10.3390/nu12010058
10. Shepherd GM. Smell images and the flavour system in the human brain. *Nature*. 2011;473(7348):505-9. DOI:10.1038/nature05405
11. An JP, Wang Y, Munger SD, Tang X. A review on natural sweeteners, sweet taste modulators and bitter masking compounds: structure-activity strategies for the discovery of novel taste molecules. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024;1-24. DOI:10.1080/10408398.2024.2326012
12. Verbeure W, Deloosse E, Tóth J, et al. The endocrine effects of bitter tastant administration in the gastrointestinal system: intragastric versus intraduodenal administration. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;321(1):E1-E10. DOI:10.1152/ajpendo.00636.2020
13. Han S, Abiko Y, Washio J, et al. Green Tea-Derived Epigallocatechin Gallate Inhibits Acid Production and Promotes the Aggregation of Streptococcus mutans and Non-Mutans Streptococci. *Caries Res*. 2021;55(3):205-14. DOI:10.1159/000515814
14. Zia A, Farkhondeh T, Pourbagher-Shahri A, Samarghandian S. The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother*. 2021;134:111119. DOI:10.1016/j.biopha.2020.111119
15. Shabbir U, Rubab M, Daliri EB, et al. Curcumin, Quercetin, Catechins and Metabolic Diseases: The Role of Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021;13(1):206. DOI:10.3390/nu13010206

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность дистанционного контроля международного нормализованного отношения у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца, с помощью системы CoaguChek® INRange с модулем дистанционной передачи данных в реальной клинической практике

С.И. Проваторов¹, А.К. Осокина^{✉1}, А.М. Щинова¹, Т.Ю. Барабанова², И.И. Шестова², Е.Н. Мельникова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГУЗ «Тульский областной клинический кардиологический диспансер», Тула, Россия

Аннотация

Обоснование. Системы для самостоятельного определения международного нормализованного отношения (МНО) могут повысить приверженность регулярному контролю параметров гемостаза пациентов, принимающих антагонисты витамина К, однако данные по эффективности самостоятельного определения МНО в реальной клинической практике в России носят ограниченный характер.

Цель. Сопоставить эффективность дистанционного контроля уровня МНО с помощью коагулометра CoaguChek® INRange у пациентов, перенесших имплантацию механического протеза клапана сердца, с традиционным контролем МНО путем его определения в лаборатории поликлиники.

Материалы и методы. В проспективное исследование включен 101 пациент, получающий терапию варфарином после имплантации механического протеза клапана сердца в митральную или аортальную позицию. В группе 1 (n=51) использовали традиционный лабораторный контроль МНО, в группе 2 (n=50) пациенты самостоятельно контролировали МНО с помощью коагулометра CoaguChek® INRange. Длительность наблюдения составила 1 год.

Результаты. Пациенты групп 1 и 2 не различались по уровню МНО: 2,62 [2,45; 2,85] и 2,6 [2,5; 2,8] соответственно (данные представлены как медиана [1–3-й квартили]), а также по времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне: 66,7% [50; 78,6] против 67,7% [53,2; 80,6]. Интервалы между определениями МНО в группе 1 были достоверно более продолжительными: 30,5 [29,5; 31] сут против 20 [13; 25] сут.

Заключение. Использование системы CoaguChek® INRange у пациентов, находящихся на постоянной терапии варфарином, позволяет в режиме дистанционного наблюдения достигать целевого уровня МНО с временем нахождения в терапевтическом диапазоне, сопоставимым с таковым для пациентов, определяющих МНО в лабораториях поликлиник.

Ключевые слова: международное нормализованное отношение, варфарин, антикоагулянты, время в терапевтическом диапазоне, протезирование клапанов сердца, CoaguChek, дистанционное наблюдение

Для цитирования: Проваторов С.И., Осокина А.К., Щинова А.М., Барабанова Т.Ю., Шестова И.И., Мельникова Е.Н. Эффективность дистанционного контроля международного нормализованного отношения у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца, с помощью системы CoaguChek® INRange с модулем дистанционной передачи данных в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2024;26(12):851–857. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203065

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

С середины XX в. антагонисты витамина К (АВК) стали основной антикоагулянтной терапией. В последние годы доступны новые антикоагулянты, известные под общим названием «прямые пероральные антикоагулянты» (ПОАК)

или «не-АВК пероральные антикоагулянты». ПОАК более удобны в приеме, не требуют регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО) и соблюдения диеты. Тем не менее ПОАК не подходят для определенных групп пациентов, например для больных

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Осокина Анна Константиновна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. совершенствования оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: anya-osk@rambler.ru

Проваторов Сергей Ильич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. совершенствования оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Щинова Александра Михайловна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. совершенствования оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Барабанова Татьяна Юрьевна – врач-кардиолог ГУЗ ТОККД

Шестова Ирина Игоревна – врач-кардиолог ГУЗ ТОККД

Мельникова Елена Николаевна – зам. глав. врача по поликлинической работе ГУЗ ТОККД

[✉]**Anna K. Osokina** – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: anya-osk@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8127-4609

Sergei I. Provatorov – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-7936-3634

Aleksandra M. Shchinova – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3631-5026

Tatiana Iu. Barabanova – cardiologist, Tula Regional Clinical Cardiological Dispensary. ORCID: 0009-0000-8565-9952

Irina I. Shestova – cardiologist, Tula Regional Clinical Cardiological Dispensary. ORCID: 0000-0002-2341-8181

Elena N. Mel'nikova – Deputy Chief doctor, Tula Regional Clinical Cardiological Dispensary. ORCID: 0009-0007-5296-5946

Real-world effectiveness of remote monitoring of the international normalized ratio in patients undergoing heart valve replacement using the CoaguChek® INRange system with a remote data transmission module

Sergei I. Provatorov¹, Anna K. Osokina^{✉1}, Aleksandra M. Shchinova¹, Tatiana Iu. Barabanova², Irina I. Shestova², Elena N. Mel'nikova²

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Tula Regional Clinical Cardiological Dispensary, Tula, Russia

Abstract

Background. Systems for self-determination of international normalized ratio (INR) may increase adherence to regular monitoring of hemostasis parameters in patients taking vitamin K antagonists. However, evidence of the effectiveness of self-determination of INR in real-world clinical practice in Russia is limited.

Aim. To compare the effectiveness of remote monitoring of INR using the CoaguChek® INRange coagulometer in patients who have undergone mechanical heart valve implantation with traditional INR control by measuring it in the outpatient department laboratory.

Materials and methods. A prospective study enrolled 101 patients receiving warfarin after a mitral or aortic mechanical heart valve prosthesis implantation. In Group 1 (n=51), conventional laboratory INR control was used; in Group 2 (n=50), patients monitored INR by themselves using a CoaguChek® INRange coagulometer. The follow-up duration was 1 year.

Results. Patients in Groups 1 and 2 did not differ in INR: 2.62 [2.45; 2.85] vs 2.6 [2.5; 2.8], respectively (data are presented as the median [1st to 3rd quartile]), and the time of INR in the therapeutic range: 66.7% [50; 78.6] vs 67.7% [53.2; 80.6]. The intervals between INR determinations in Group 1 were significantly longer: 30.5 [29.5; 31] days vs 20 [13; 25] days.

Conclusion. The CoaguChek® INRange system enables remote patient monitoring during continuous warfarin therapy and achievement of the target INR with a time in the therapeutic range comparable to that for patients with INR measurements in outpatient laboratories.

Keywords: international normalized ratio, warfarin, anticoagulants, time in the therapeutic range, heart valve replacement, CoaguChek, remote monitoring
For citation: Provatorov SI, Osokina AK, Shchinova AM, Barabanova TI, Shestova II, Mel'nikova EN. Real-world effectiveness of remote monitoring of the international normalized ratio in patients undergoing heart valve replacement using the CoaguChek® INRange system with a remote data transmission module. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):851–857. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203065

с механическими протезами митрального и аортального клапанов, пациентам с антифосфолипидным синдромом, первичной тромбофилией и т.д. В подобных случаях АВК – варфарин – остается единственным препаратом с доказанной эффективностью и безопасностью [1].

Ежегодно в России выполняется около 10 тыс. операций по протезированию клапанов сердца [2]. После имплантации механического протеза клапана сердца каждый пациент пожизненно должен находиться на терапии АВК. Для предотвращения жизнеугрожающих кровотечений или тромбозов на фоне приема АВК у пациента необходимо контролировать МНО, целевой уровень которого зависит от имплантированного клапана, тромбогенности протеза и может составлять 2–4 [3]. Показатели МНО у пациентов, получающих АВК, характеризуются высокой вариабельностью, поэтому для оценки эффективности подбора оптимальной дозы АВК оценивается время в терапевтическом диапазоне (Time in Therapeutic Range – TTR) – доля измерений МНО, находящегося в целевом для данного пациента диапазоне, от общего количества измерений МНО. По данным исследования ROCKET AF, у пациентов, получавших варфарин по поводу фибрилляции предсердий (ФП), среднее значение TTR составило 55,2% при целевом уровне МНО 2–3 [4].

Самоконтроль МНО позволяет существенно снизить вероятность тромботических событий, в том числе у пациентов, перенесших имплантацию механических клапанных протезов [5]. Оснащение приборов модулем передачи данных для самостоятельного контроля МНО пациентом позволяет врачу, наблюдающему за ним, дистанционно контролировать МНО и осуществлять коррекцию лечения. В настоящее время в Российской Федерации внедрены системы для самоконтроля пациентами МНО, с помощью которых можно осуществлять дистанционную передачу результатов измерений. К ним относится система CoaguChek® INRange, сертифицированная как медицинское изделие [6]. В Российской Федерации с 2018 г. на основании Закона от 29 июля 2017 г. №242-ФЗ «О внесении

изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» медицинская помощь может оказываться больным в том числе с помощью дистанционного наблюдения [7].

Применение медицинских устройств с передачей данных при дистанционном наблюдении пациентов регламентируется Приказом Минздрава России №91н от 1 марта 2023 г. «Об утверждении порядка обеспечения граждан медицинскими изделиями с функцией дистанционной передачи данных, порядка использования медицинских изделий с функцией дистанционной передачи данных гражданами, включая вопросы сохранности указанных изделий, порядка обслуживания медицинских изделий с функцией дистанционной передачи данных и их проверки, включая типовую форму гражданско-правового договора, заключаемого медицинской организацией с гражданином в целях передачи в пользование медицинских изделий с функцией дистанционной передачи данных» [8].

В ходе представленного исследования впервые в России выполнена оценка эффективности и безопасности использования коагулометра CoaguChek® INRange в качестве персонального медицинского помощника при дистанционном наблюдении пациентов, перенесших протезирование аортального или митрального клапана, получающих постоянную антикоагулянтную терапию АВК.

Цель исследования – сопоставить эффективность дистанционного контроля уровня МНО с помощью коагулометра CoaguChek® INRange у пациентов, перенесших имплантацию механического протеза клапана сердца в аортальную или митральную позицию, с традиционным контролем МНО путем его определения в лаборатории поликлиники по месту жительства.

Материалы и методы

В исследование включен 101 пациент, перенесший имплантацию механических протезов клапанов сердца в аор-

тальную или митральную позицию, находящийся на терапии варфарином. Интервал от проведения операции до включения в исследование составлял 1–5 лет. На момент включения в исследование МНО у пациентов находилось в целевом диапазоне, рекомендованном при выпiske из стационара, где протезировали клапан. Исходя из стратегии контроля МНО пациенты разделены на группу 1, или группу стандартного контроля (n=51), в которой МНО определяли в лаборатории, и группу 2, или группу самостоятельного контроля МНО (n=50), где пациенты самостоятельно осуществляли контроль МНО с помощью портативного коагулометра CoaguChek, оснащенного программой автоматической передачи данных в коагулогический кабинет регионального кардиологического диспансера ГУЗ ТОККД. Коррекцию дозы варфарина в группе 2 осуществляли дистанционно на основании полученных значений МНО.

Каждый пациент, вошедший в группу самостоятельного контроля МНО, перед включением в исследование проходил инструктаж по использованию прибора и на протяжении 1–2 мес осуществлял пробное применение прибора. Длительность наблюдения составила 12 мес.

В исследование не включали пациентов с выраженными когнитивными нарушениями, а также с тяжелой патологией, самостоятельно влияющей на прогноз, в частности с тяжелой сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек в терминальной стадии, тяжелым поражением печени с нарушением ее белок-синтетической функции.

У всех пациентов, включенных в исследование, на основании медицинской документации анализировали клинико-демографические характеристики: пол, возраст, статус курения, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ФП, сахарный диабет (СД), онкологические заболевания, инсульт, а также факт наличия осложнений, в частности хронической сердечной недостаточности (ХСН). Проанализированы основные лабораторные характеристики: общегематологические показатели, уровни глюкозы, креатинина, общего билирубина, печеночных аминотрансфераз.

У каждого пациента оценивали значения МНО, временные интервалы между определениями МНО, ТТТ, а также факт нахождения уровня МНО в целевом диапазоне. Целевой диапазон определяли исходя из типа имплантированного протеза, который указывали в выписном эпикризе из стационара, в котором проводили оперативное вмешательство.

Признаки в выборке не соответствовали критериям нормального распределения, в связи с чем данные приведены как медиана (25–75-й перцентили). Качественные признаки указаны как количество случаев в группе и процентное соотношение к общему числу пациентов в ней. Для парных межгрупповых сравнений применяли критерий Уилкоксона, а для сопоставления групп по качественным признакам – хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В работе использовали пакет статистических программ Statistica 10,0.

Результаты

В ходе исследования в группе самостоятельного контроля МНО 1 пациент выбыл из исследования, поскольку испытывал затруднения в самостоятельном использовании прибора. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1, из которой следует, что пациенты из группы стандартного контроля МНО были старше (68 лет против 64 лет соответственно), тогда как по соотношению мужчин и женщин значимых различий не выявлено. В указанной группе пациентов также значимо чаще имплантировали протез в митральную позицию.

Кроме того, больные из группы стандартного контроля отличались более тяжелым соматическим статусом. Так, среди них чаще встречались такие сопутствующие заболе-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, абс. (%)

Параметр	Группа стандартного контроля (n=51)	Группа самостоятельного контроля (n=50)	p
Возраст, лет	68 [64; 72]	64 [57; 68]	<0,005
Мужчины	18 (35,3)	19 (38,7)	0,71
Курение	0 (0)	1 (2)	0,3
ИМТ, кг/м ²	28,5 [25,7; 31,7]	29 [26,2; 31,9]	0,52
Митральный протез	28 (54,9)	8 (16,3)	<0,005
Аортальный протез	23 (45,1)	41 (83,6)	<0,005
АГ	39 (76,5)	20 (40,8)	<0,005
ФП	28 (54,9)	18 (36,7)	0,06
ИБС	16 (31,4)	11 (22,4)	0,31
ХСН	32 (62,7)	9 (18,4)	<0,005
СД	10 (19,6)	1 (2)	0,005
ОНМК	6 (11,8)	2 (4)	0,16
ЯБЖ	0 (0)	1 (2)	0,3
Онкозаболевание	3 (5,9)	1 (2)	0,23

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: данные представлены как медиана [25–75-й перцентили] в случае количественных признаков и как количество наблюдений (%) в группах в случае качественных признаков. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЯБЖ – язвенная болезнь желудка.

Таблица 2. Лабораторные данные

Параметр	Группа стандартного контроля (n=51)	Группа самостоятельного контроля (n=50)	p
Гемоглобин, г/л	134 [126; 144]	135 [124; 148]	0,81
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,3 [4,1; 4,7]	4,4 [4,1; 4,8]	0,75
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,4 [5,4; 8]	6,9 [6; 7,8]	0,42
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	191 [160; 223]	222 [185; 244]	0,02
СОЭ, мм/ч	15 [10; 20]	10 [6; 20]	0,01
Креатинин, мкмоль/л	88 [78; 105]	90 [82; 106]	0,59
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5; 6,3]	5,5 [4,9; 5,9]	0,3
Билирубин, мкмоль/л	15 [12; 20]	14 [10; 21]	0,43
АСТ, ЕД/л	27 [24; 31]	27 [22; 33]	0,75
АЛТ, ЕД/л	24 [19; 31]	26 [18; 37]	0,36

Примечание. Данные представлены как медиана [25–75-й перцентили]; АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

вания, как АГ (76,5% против 40,8%) и СД (19,6% против 2%), а также осложнения, в частности ХСН (62,7% против 18,4%). По частоте ФП, ИБС, остро нарушенного мозгового кровообращения, язвенной болезни желудка и онкологическим заболеваниям в анамнезе группы значимо не различались.

Основные лабораторные показатели пациентов приведены в табл. 2. В группе стандартного контроля отмечены более низкие значения содержания тромбоцитов в крови, составившие $191 \times 10^9/л$ против $222 \times 10^9/л$ в группе самостоятельного контроля ($p=0,02$). Кроме того, в группе стандартного контроля зафиксированы более высокие показатели скорости оседания эритроцитов – 15 мм/ч, тогда как в группе самостоятельного контроля – 10 мм/ч. В отношении других лабораторных показателей, в том числе уровней гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, функции почек и печени, значимых различий между группами не выявлено (см. табл. 2).

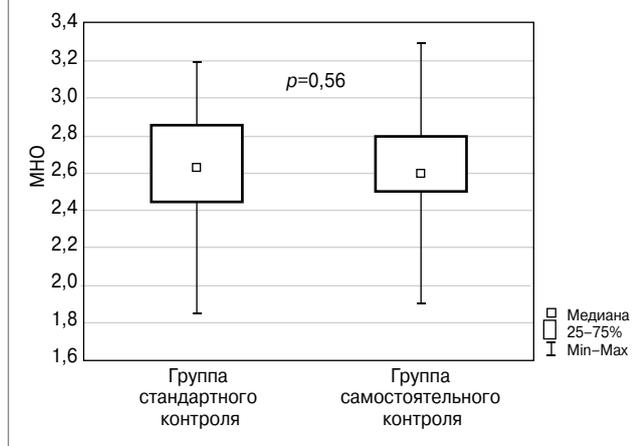
За время наблюдения в контрольной группе умер 1 пациент, причиной смерти которого стал ишемический инсульт.

Значения МНО у пациентов обеих групп на терапии варфарином являлись сопоставимыми: в группе стандартного

Таблица 3. Показатели МНО в группах стандартного и самостоятельного контроля

Параметр	Группа стандартного контроля (n=51)	Группа самостоятельного контроля (n=50)	p
МНО	2,62 [2,45; 2,85]	2,6 [2,5; 2,8]	0,56
Интервал между измерениями	30,5 [29,5; 31]	20 [13; 25]	<0,005
Нахождение МНО в целевом диапазоне, абс. (%)	43 (84,3)	44 (89,8)	0,41
TTR, %	66,7 [50; 78,6]	67,7 [53,2; 80,6]	0,55

Рис. 1. Значения МНО в группах стандартного и самостоятельного контроля.



контроля медиана составила 2,62, в группе самостоятельного контроля – 2,6 ($p=0,56$). С учетом неоднородности обеих групп по процентному соотношению имплантаций протезов клапанов в аортальную или митральную позицию, что обуславливает разные целевые диапазоны МНО, для каждого пациента отдельно проанализировано, входит ли медиана всех значений МНО, полученных при наблюдении за этим пациентом, в диапазон целевых значений (качественный признак). Для этого у каждого пациента вычислена медиана всех значений МНО, полученных за время наблюдения. Медиана МНО находилась в целевом диапазоне у 84,3% больных из группы стандартного контроля и у 89,8% из группы самостоятельного контроля, а различия не достигли статистической значимости. Кроме того, значения TTR у пациентов обеих групп также оказались сопоставимыми: 66,7 и 67,7% ($p=0,55$). При этом пациенты из группы самостоятельного контроля МНО выполняли измерения достоверно чаще, чем пациенты, контролируемые МНО по стандартной методике: медиана интервалов между определениями составляла 20 и 30,5 дня соответственно; $p<0,005$ (табл. 3, рис. 1–3).

Обсуждение

Баланс между безопасностью и эффективностью – основная проблема при терапии АВК. Узкое терапевтическое окно варфарина, необходимость частой корректировки дозы, взаимодействие лекарств и пищевых продуктов создают сложности для определения адекватных доз антикоагулянта [9]. Частый контроль МНО может быть затруднен у маломобильных пациентов, а также у проживающих в удаленных районах, когда отсутствует возможность регулярно посещать лабораторию.

Персональные коагулометры, позволяющие пациенту самостоятельно измерять МНО, обеспечивают точность

Рис. 2. Время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) в группах стандартного и самостоятельного контроля.

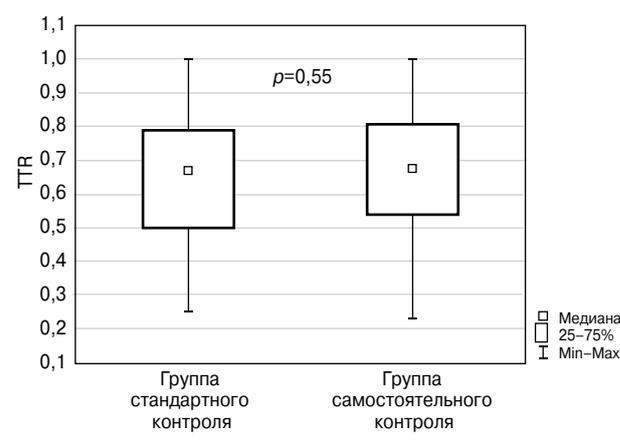
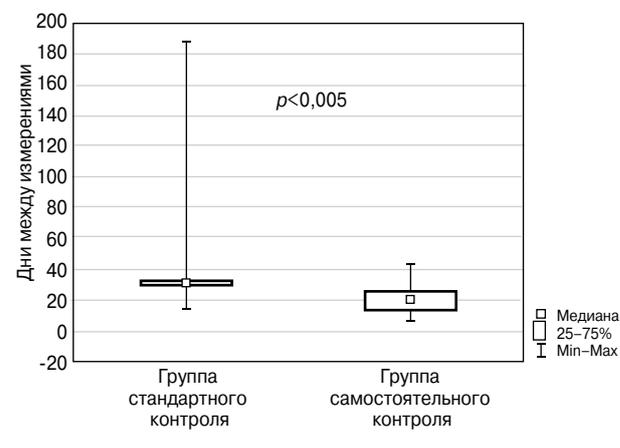


Рис. 3. Интервалы между определениями МНО в группах стандартного и самостоятельного контроля.



измерений, сопоставимую с определением МНО в венозной крови [10]. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что самоконтроль МНО обеспечивает как минимум не худшие клинические исходы у пациентов, принимающих АВК, в сравнении с традиционным лабораторным контролем. Так, результаты метаанализа, включившего 11 исследований и 6417 пациентов, свидетельствуют о значительном снижении частоты тромботических событий среди пациентов, самостоятельно контролируемых МНО, которое было особенно выраженным у людей моложе 55 лет [5].

При приеме варфарина оценкой эффективности терапии выступает среднее время пребывания в целевом диапазоне (TTR). Данные шведского регистра, включившего 534 пациента с протезированными клапанами, свидетельствуют о повышенной вероятности сердечно-сосудистых событий, кровотечений и смерти при низком TTR, причем в качестве оптимального TTR в данном исследовании указан уровень 83% и выше [11].

В реальной клинической практике достигаемое TTR у пациентов, получающих АВК, существенно ниже. Данные анализа медицинских записей пациентов в Великобритании, включившие 48 830 человек, находящихся на терапии варфарином, свидетельствуют о достижении TTR>70% лишь у 44% пациентов, страдающих ФП, и у 36% больных, перенесших венозные тромбозы [12]. В нашем исследовании медиана TTR составила 66,7 и 67,7 в группах стандартного и самостоятельного контроля, что практически

совпадает с данными исследования Re-Ly [13], в котором средний уровень TTR среди пациентов, получавших варфарин, составил 64%.

Согласно данным рандомизированных исследований управление антикоагулянтной терапией путем самостестирования и дистанционной передачи уровня МНО может увеличить TTR и снизить частоту осложнений [14].

В нашем исследовании не отмечено различий между значениями МНО в группах стандартного и самостоятельного контроля. Медиана МНО составила 2,62 и 2,60 ($p=0,62$) соответственно. Группы исследования являлись сопоставимыми по значению TTR: группа стандартного контроля – 66,7%, группа самостоятельного контроля – 67,7% ($p=0,55$). При этом в группе самостоятельного контроля пациенты достоверно чаще измеряли МНО в сравнении с теми, кто проводил коагулологические анализы в поликлиниках лабораторий. Кратность определения МНО у пациентов группы стандартного контроля была привязана к месячному интервалу между визитами в поликлинику (медиана 30,5 дня при минимальном межквартальном размахе), в то время как у пациентов группы самостоятельного контроля при меньших значениях интервалов между измерениями разброс этих интервалов был гораздо более широким, что может свидетельствовать о более гибком подходе к измерению МНО, основанном на текущем значении данного показателя. Связь между нахождением в целевом диапазоне с многократным измерением МНО в домашних условиях подтверждается для китайской [15] и европейской [16] популяций. Приведенный результат может быть связан с более высокой приверженностью измерению МНО, сопряженной с удобством самостоятельного проведения анализов. Пациенты, самостоятельно измеряющие МНО, могут делать это гораздо чаще, чем те, кто использует лабораторный контроль. По данным некоторых публикаций, интервалы между измерениями МНО при самостоятельном контроле могут составлять 4,6–7,6 дня [14]. В то же время датское исследование, в котором приняли участие 669 пациентов, показало, что измерение МНО 2 раза в неделю сопоставимо по конечному результату с более редкими измерениями, но сопряжено с большими затратами. Контроль каждые 15,3–21,3 дня считался оптимальным [17]. Согласно результатам нашего исследования медиана интервала между проверкой МНО в группе самостоятельного контроля составила 20 [13; 25] дней. При этом следует учитывать, что пациентов включали в исследование через несколько лет после перенесенной имплантации клапана, они имели подобранную дозу варфарина и располагали определенным опытом лабораторного контроля МНО.

Важным аспектом самостоятельного определения МНО является возможность согласования коррекции дозы варфарина с лечащим врачом с применением телемедицинских технологий. Данные метаанализа, включившего 3853 пациента, свидетельствуют о том, что сочетание самостоятельного определения МНО с телемедицинским контролем существенно повышает частоту тестирования и TTR в сравнении с самостоятельной корректировкой дозы варфарина пациентом [14].

Важным условием успешного самостоятельного контроля МНО является предварительное обучение пациентов. В Европейских рекомендациях ESC/EACTS 2021 г. указывается преимущество самостестирования, но отмечается необходимость обучения пациентов перед переводом их на самостоятельный контроль [1].

Обучение пациентов методам самостоятельного контроля МНО позволяет достоверно повысить TTR в сравнении с теми, кто его не проходил. Некоторые публикации [16] свидетельствуют о целесообразности периодического повторного обучения технике самоконтроля МНО пациентов, использующих персональные коагулометры, что позволяет достоверно чаще достигать целевые значения

МНО. В нашем исследовании пациенты проходили предварительный инструктаж по использованию прибора и тестовый период пользования персональным коагулометром, однако повторно не обучались.

В нашем исследовании не отмечено различий по достигаемому уровню МНО и TTR у пациентов, осуществлявших самостоятельный контроль, и у пациентов, выполнявших анализы в поликлинических лабораториях. Не обнаружено достоверных различий в развитии больших кровотечений, тромбоэмболических событий. Важной особенностью техники самостоятельного определения МНО пациентом в данном исследовании являлась автоматизированная передача результатов анализа в коагулологический кабинет, где врач, наблюдавший за пациентом, имел возможность дистанционно скорректировать дозу варфарина и запланировать дату следующего анализа. Использование персональных коагулометров в режиме персональных медицинских помощников, позволяющих реализовать дистанционное наблюдение за пациентом, представляется перспективным в плане обеспечения приверженности пациента контролю МНО и эффективности этого контроля.

Применение технологии дистанционного наблюдения подтверждает свою эффективность не только у пациентов, принимающих антикоагулянты, но и у больных с ХСН [18], с жизнеугрожающими аритмиями [19, 20], у страдающих АГ [21]. Результаты данного исследования подтверждают эффективность использования системы CoaguChek с модулем передачи данных в качестве персонального медицинского помощника, позволяющего существенно повысить приверженность пациентов, находящихся на терапии АВК, поддержанию целевого уровня МНО.

Заключение

Использование системы CoaguChek® INRange у пациентов, перенесших имплантацию механических протезов клапанов сердца, позволяет в режиме дистанционного наблюдения достигать целевого уровня МНО с TTR, сопоставимым с таковым для пациентов, определяющих МНО в лабораториях поликлиник. Внедрение дополнительного обучения пациентов самоконтролю МНО представляется перспективным в плане возможности повышения TTR у пациентов, самостоятельно контролирующих уровень МНО.

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. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Рош Диагностика Рус». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Roche Diagnostics Rus LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

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.

Литература/References

- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;60(4):727-800. DOI:10.1093/ejcts/ezab389
- Бокерия Л.А., Милевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2023 [Bokeriia LA, Milievskaia EB, Prianiishnikov VV, Iurlov IA. Serdechno-sosudistaia khirurgiia – 2022. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniia. Moscow: NMITS SSKh im. A.N. Bakuleva, 2023 (in Russian)].
- Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2463-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehi426
- Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e000067. DOI:10.1161/JAHA.112.000067
- Heneghan C, Ward A, Perera R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2012;379(9813):322-4. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61294-4
- Система для самоконтроля протромбинового времени/МНО Коагулометр CoaguChek® INRange РУ №РЗН 2020/12216 от 08.10.2020 [Sistema dlia samokontroliia protrombinovogo vremeni/MNO Koagulometr CoaguChek® INRange RU №RZN 2020/12216 от 08.10.2020 (in Russian)].
- О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья. Федеральный закон от 29.07.2017 №242-ФЗ. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201707300032>. Ссылка активна на 02.11.2024 [O vnesenii izmenenii v otdel'nye zakonodatel'nye akty Rossiiskoi Federatsii po voprosam primeneniia informatsionnykh tekhnologii v sfere okhrany zdorov'ia. Federal'nyi zakon ot 29.07.2017 №242-FZ. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201707300032>. Accessed: 02.11.2024 (in Russian)].
- Об утверждении порядка обеспечения граждан медицинскими изделиями с функцией дистанционной передачи данных, порядка использования медицинских изделий с функцией дистанционной передачи данных гражданами, включая вопросы сохранности указанных изделий, порядка обслуживания медицинских изделий с функцией дистанционной передачи данных и их поверки, включая типовую форму гражданско-правового договора, заключаемого медицинской организацией с гражданином в целях передачи в пользование медицинских изделий с функцией дистанционной передачи данных: приказ Минздрава России от 01.03.2023 №91н. Режим доступа: <https://rg.ru/documents/2023/04/10/minzdrav-prikaz91-site-dok.html>. Ссылка активна на 02.11.2024 [Ob utverzhdenii poriadka obespecheniia grazhdan meditsinskimi izdeliiami s funktsiei distantsionnoi peredachi dannykh, poriadka ispol'zovaniia meditsinskikh izdelii s funktsiei distantsionnoi peredachi dannykh grazhdanami, vkluchaia voprosy sokhrannosti ukazannykh izdelii s funktsiei distantsionnoi peredachi dannykh i ikh poverki, vkluchaia tipovuiu formu grazhdansko-pravovogo dogovora, zakliuchaemogo meditsinskoi organizatsiei s grazhdaninom v tseliakh peredachi v pol'zovanie meditsinskikh izdelii s funktsiei distantsionnoi peredachi dannykh: prikaz Minzdrava Rossii ot 01.03.2023 №91n. Available at: <https://rg.ru/documents/2023/04/10/minzdrav-prikaz91-site-dok.html>. Accessed: 02.11.2024 (in Russian)].
- Lee MT, Klein TE. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. *J Hum Genet*. 2013;58(6):334-8. DOI:10.1038/jhg.2013.40
- Cortina-de-la-Rosa E, Izaguirre-Ávila R, Ramírez-Hernández A, et al. Reliability of International Normalized Ratio Results in the CoaguChek Pro II System in a Clinical Setting. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29:10760296231216451. DOI:10.1177/10760296231216451
- Grzymala-Lubanski B, Labaf A, Englund E, et al. Mechanical heart valve prosthesis and warfarin – treatment quality and prognosis. *Thromb Res*. 2014;133(5):795-8. DOI:10.1016/j.thromres.2014.02.031
- Macedo AF, Bell J, McCarron C, et al. Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: analysis using data from Clinical Practice Research Datalink. *Thromb Res*. 2015;136(2):250-60. DOI:10.1016/j.thromres.2015.06.007
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561
- Huang Y, Xie Y, Huang L, Han Z. The Value of Anticoagulation Management Combining Telemedicine and Self-Testing in Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:279-90. DOI:10.2147/TCRM.S395578
- Xia X, Wu J, Zhang J. The effect of online versus hospital warfarin management on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1420-49. DOI:10.1007/s11096-018-0731-8
- Zandi S, Imani B, Gholamreza S. Self-care training and informational support of patients with a mechanical heart valve on the international normalized ratio and bleeding complications. *Kardiocir Torakochirurgia Pol*. 2021;18(2):80-6. DOI:10.5114/kitp.2021.107468
- Christensen H, Lauterlein JJ, Sorensen PD, et al. Home management of oral anticoagulation via telemedicine versus conventional hospital-based treatment. *Telemed J E Health*. 2011;17(3):169-76. DOI:10.1089/tmj.2010.0128
- Рустамбекова А.Р., Норузбаева А.М., Курманбекова Б.Т. Применение мобильного приложения для дистанционного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью в клинической практике. *Евразийский кардиологический журнал*. 2022;(2):86-95 [Rustambekova AR, Noruzbaeva AM, Kurmanbekova BT. Use of a mobile application for remote monitoring of patients with chronic heart failure in clinical practice. *Eurasian Heart Journal*. 2022;(2):86-95 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2022-2-86-95
- Тарасовский Г.С., Шлевков Н.Б., Ежова Т.В., и др. Возможности использования системы удаленного мониторинга имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов для прогнозирования желудочковых тахикардий. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):47-55 [Tarasovskiy GS, Shlevkov NB, Ezhova TV, et al. Prediction of ventricular tachyarrhythmias by using of remote monitoring system for implantable cardioverter-defibrillators. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):47-55 (in Russian)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20241901147
- Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Телемедицинские технологии в кардиологии. Часть 1. Персональный телемониторинг электрокардиограммы в амбулаторной практике: выбор оптимального подхода. *Доктор.Ру*. 2020;19(5):35-41 [Kozlovskaya IL, Lopukhova VV, Bulkina OS, et al. Telemedicine in Cardiology. Part 1. Personal Electrocardiogram Telemonitoring in Outpatient Practice: An Optimal Approach. *Doctor.Ru*. 2020;19(5):35-41 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-5-35-41
- Бойцов С.А. Реалии и перспективы дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018;90(1):4-8 [Boytsov SA. Realities and prospects of remote blood pressure monitoring in hypertensive patients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(1):4-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20189014-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Динамика концентрации мочевой кислоты на фоне раннего применения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Л.Х. Сариева^{✉1}, А.Е. Посакалова¹, С.Н. Насонова¹, И.В. Жиров^{1,2}, С.Н. Терещенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) является актуальной проблемой современной кардиологии вследствие неблагоприятного прогноза и высокой частоты повторных госпитализаций. Риск развития острого почечного повреждения у пациентов с ОДСН, значительно ухудшающего клинические исходы, высок, в том числе за счет повышенного уровня мочевой кислоты.

Цель. Оценить влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина у пациентов с ОДСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на уровень мочевой кислоты.

Материалы и методы. В исследование включены 122 пациента с ОДСН и сниженной ФВ ЛЖ ($28 \pm 6\%$), III функциональный класс – 97 (79,5%) больных и II функциональный класс – 25 (20,5%). Все больные получали терапию ОДСН согласно имеющимся рекомендациям. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – стандартной терапии, пациентам 2-й группы к стандартной терапии добавляли дапаглифлозин в дозе 10 мг. Дапаглифлозин в среднем назначался на 2-й день (1–3) от поступления в стационар при условии стабильной гемодинамики. Длительность наблюдения составила 6 мес. Анализировался уровень мочевой кислоты, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного белка и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, в момент включения в исследование и через 6 мес после выписки из стационара.

Результаты. У пациентов ОДСН и сниженной ФВ ЛЖ при уровне мочевой кислоты, равном или превышающем $667,9$ мкмоль/л во время госпитализации, прогнозировался высокий риск смерти в течение 6-месячного периода наблюдения. Снижение уровня мочевой кислоты отмечалось лишь на фоне приема дапаглифлозина: 472 (366 – 594) мкмоль/л исходно, 326 (275 – 419) мкмоль/л – при достижении компенсации ОДСН ($p < 0,001$), через 6 мес достоверные изменения сохранились: 359 (263 – 410) мкмоль/л ($p < 0,001$). На фоне терапии дапаглифлозином наблюдалось значимое снижение уровня мозгового натрийуретического пептида через 6 мес с 2059 (1456 – $4204,5$) до 1101 пг/мл ($415,8$ – $3371,5$); $p < 0,006$; снижение концентрации стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, через 6 мес с $24,4$ ($15,1$ – 35) до $19,4$ нг/мл ($13,3$ – $30,1$); $p < 0,041$; снижение С-реактивного белка через 6 мес с $2,9$ ($1,2$ – $7,1$) до $2,1$ мг/л ($0,9$ – $2,8$); $p < 0,015$; ухудшения почечной функции не отмечено.

Заключение. Можно заключить, что дапаглифлозин обладает благоприятным профилем безопасности и эффективности при применении у пациентов с ОДСН и гиперурикемией.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, дапаглифлозин, гиперурикемия, мочевая кислота

Для цитирования: Сариева Л.Х., Посакалова А.Е., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Динамика концентрации мочевой кислоты на фоне раннего применения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):858–863. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203058

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) является одной из наиболее частых причин неотложных госпитализаций и связана со значительным увеличением заболеваемости, смертности и экономических затрат. В нашей стране однолетняя смертность при ОДСН достигает 43%, а 31% пациентов госпитализируются повторно уже через 3 мес [1]. Сам факт госпитализации в связи с ОДСН является важнейшим предиктором повторного стационарного лечения и смерти в отдаленном перио-

де, а каждая повторная госпитализация еще больше увеличивает риск летального исхода. После 4-й госпитализации выживаемость составляет всего 10–14% [2].

Нередко у пациентов, госпитализированных по причине ОДСН, обнаруживают нарушенную функцию почек [3], которая в свою очередь является одной из наиболее важных прогностических переменных у пациентов с СН [4]. Возникновение гиперурикемии (ГУ) при хронической СН (ХСН) чаще всего связывают с вынужденным приемом

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Сариева Лаура Хусеевна** – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: laur.sarieva@yandex.ru

Посакалова Анастасия Евгеньевна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

[✉]**Laura H. Sarieva** – Graduate Student, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: laur.sarieva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5865-1680

Anastasiya E. Poskalovala – Graduate Student, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-9260-9520

Svetlana N. Nasonova – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Igor V. Zhiron – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Sergey N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Dynamics of uric acid concentration against the background of early dapagliflozin use in patients with acute decompensation of heart failure

Laura H. Sarieva^{✉1}, Anastasiya E. Poskakalova¹, Svetlana N. Nasonova¹, Igor V. Zhironov^{1,2}, Sergey N. Tereshchenko¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. Acute decompensation of heart failure (ADHF) is an urgent problem of modern cardiology due to unfavourable prognosis and high frequency of repeated hospitalizations. The risk of acute kidney injury in patients with ADHF, which significantly worsens clinical outcomes, is high, including due to elevated uric acid levels.

Aim. To evaluate the effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor dapagliflozin in patients with ADHF with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) on uric acid levels.

Materials and methods. The study included 122 patients with ADHF and reduced LVEF (28±6%), III FC 97 (79.5%) patients and II FC 25 (20.5%). All patients received therapy for ADHF according to available guidelines. Patients were divided into two groups: the first group standard therapy, patients in the second group were added dapagliflozin at a dose of 10 mg to standard therapy. Dapagliflozin was administered on average on the 2nd day (1–3) from admission to the hospital on condition of stable haemodynamics. The duration of follow-up was 6 months. The level of uric acid, creatinine, glomerular filtration rate, NT-proBNP, CRP and ST2 at the time of inclusion in the study and 6 months after hospital discharge were analysed.

Results. In patients with ADHF and reduced LVEF, a uric acid level equal to or greater than 667.9 μmol/L during hospitalisation predicted a high risk of death during the 6-month follow-up period. Decrease of uric acid level was observed only on the background of dapagliflozin therapy 472 (366–594) μmol/L initially, 326 (275–419) μmol/L when ADHF compensation was achieved ($p<0.001$), after 6 months the significant changes remained – 359 (263–410) μmol/L ($p<0.001$). Against the background of dapagliflozin therapy there was a significant decrease in NT-proBNP level after 6 months from 2059 pg/ml (1456–4204.5) to 1101 pg/ml (415.8–3371.5); $p<0.006$; decrease in ST2 concentration after 6 months from 24.4 ng/ml (15.1–35) to 19.4 ng/ml (13.3–30.1); $p<0.041$; decrease in SRP after six months from 2.9 mg/L (1.2–7.1) to 2.1 mg/L (0.9–2.8); $p<0.015$; no worsening of renal function was noted.

Conclusion. It can be concluded that dapagliflozin has a favourable safety and efficacy profile when used in patients with ADHF and hyperuricemia.

Keywords: acute decompensation of heart failure, dapagliflozin, hyperuricaemia, uric acid

For citation: Sarieva LH, Poskakalova AE, Nasonova SN, Zhironov IV, Tereshchenko SN. Dynamics of uric acid concentration against the background of early dapagliflozin use in patients with acute decompensation of heart failure. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):858–863.

DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203058

мочегонных средств и прогрессированием дисфункции почек. Гипонатриевая диета, лечение тиазидными диуретиками так же, как и инсулинорезистентность, увеличивают обратное всасывание мочевой кислоты (МК), что подтверждает наличие ГУ при СН без сопутствующей дисфункции почек. При ХСН ГУ является и последствием нарушенной функции почек, которой страдают многие пациенты, особенно старшего возраста. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ГУ при ХСН может достигать 60%.

С 2021 г. неотъемлемым компонентом оптимальной терапии ХСН стали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ2), так как в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях дапаглифлозина показано снижение комбинированного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу СН у пациентов с ХСН [4–6].

Тем не менее до настоящего момента доказательная база иНГКТ2 при назначении в первые сутки ОДСН значимо ниже, чем при использовании такой терапии при стабильном течении заболевания [7].

Зачастую у пациентов, госпитализированных по причине ОДСН, обнаруживают нарушенную функцию почек [8] и ГУ, которые в свою очередь являются одним из наиболее важных прогностических переменных у пациентов с СН [9]. Возникновение ГУ чаще всего связывают с вынужденным приемом мочегонных средств и почечной дисфункцией при ХСН.

Цель исследования – изучение динамики концентрации МК у пациентов с ОДСН при добавлении в ранние сроки иНГКТ2 дапаглифлозина к схеме стандартной терапии.

Материалы и методы

В данной работе представлены результаты наблюдения за 2 группами пациентов ($n=122$) с ОДСН на фоне применения стандартной терапии в сочетании с иНГКТ2 дапаглифлозином и без него. Перед включением в исследование

все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты получали дапаглифлозин 10 мг в течение 24–48 ч от момента госпитализации. Критерии включения и исключения являлись стандартными для подобного рода исследований. Набор пациентов осуществлялся до утверждения рекомендаций 2021 г., что не требовало обязательного назначения иНГКТ2 после выписки из стационара всем пациентам. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом.

Определение уровня МК проводилось с помощью уриказного метода. Креатинин определялся методом Яффе. Определение концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови выполнялось твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом (принцип «сэндвича») на анализаторе Cobas e 411 Roche HITACHI (Japan) с помощью наборов proBNP II. Для количественного определения растворимой формы стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2), в сыворотке крови применялась тест-система ThePresage ST2 Assay (CriticalDiagnostics, BC-1065E, USA). С-реактивный белок (СРБ) определялся методом турбидиметрического иммуноанализа. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитана по формуле СКД-ЕР1.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 и статистических программ SPSS Statistics 23.

Для определения тесноты связи использовалась шкала Чеддока.

Критерии включения: возраст от 18 до 80 лет, ОДСН, подтвержденная повышением уровня NT-proBNP > 300 пг/мл или BNP > 100 пг/мл, сниженная систолическая функция левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса ЛЖ < 40%), соответствие критериям стабильности. Критерии исключения: наличие острой ишемии миокарда ЛЖ, отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данном исследовании, со стороны больного,

Таблица 1. Динамические изменения показателей за период исследования в группе стандартной терапии и в группе дапаглифлозина исходно, на момент выписки и через 6 мес терапии

Показатель	Этапы наблюдения			p
	исходно	на момент компенсации ХСН	через 6 мес	
1-я группа				
Креатинин, мкмоль/л	103,4 (82,1–138,2)	94,4 (81,3–121)	100,8 (87,8–125,4)	0,168
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	66 (45–82)	72 (57–90)	66 (53–86)	0,168
NT-proBNP, пг/мл	4364 (2552–8859)	2179 (1385–3526)	2059 (1456–4204,5)	<0,001
				p₁₋₂<0,001
				p₁₋₃<0,001
				p ₂₋₃ =0,766
ST2, нг/мл	51 396 (19 408–61 754)	25 605 (16 073–57 664)	24443,5 (15 169–35 092)	0,008
				p₁₋₂=0,019
				p₁₋₃=0,003
				p ₂₋₃ =0,556
СРБ, мг/л	7,3 (3,5–11,7)	3,8 (1,6–6)	2,9 (1,2–7,1)	<0,001
				p₁₋₂<0,001
				p₁₋₃<0,001
				p₂₋₃=0,484
2-я группа				
Креатинин, мкмоль/л	93,9 (78–114,1)	97,8 (77–112,9)	95,6 (74,4–123,5)	0,717
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70 (57–88)	68 (57–90)	69 (50–95)	0,767
NT-proBNP, пг/мл	3839 (1745–6492)	2221 (999,6–3198)	1101 (415,8–3371,5)	<0,001
				p₁₋₂<0,001
				p₁₋₃<0,001
				p ₂₋₃ =0,185
ST2, нг/мл	50 637 (25 498–61 586)	23 996 (10 679–36 443)	19 483 (13 397–30 102,5)	<0,001
				p₁₋₂=0,002
				p₁₋₃<0,001
				p ₂₋₃ =0,307
СРБ, мг/л	4,4 (2,7–9,7)	2,9 (1,8–4,8)	2,1 (0,9–2,8)	<0,001
				p₁₋₂=0,012
				p₁₋₃<0,001
				p₂₋₃=0,001

наступление беременности, желание больного добровольно прекратить участие в исследовании, развитие непереносимых побочных эффектов, другое клинически значимое по мнению исследователя изменение состояния или лабораторных показателей, ставящее под угрозу безопасность дальнейшего участия пациента в исследовании.

Результаты

В среднем иНГКТ2 дапаглифлозин назначался на 2-й день (Q1–Q3: 1–3 дня) или через 25 ч (Q1–Q3: 15–39 ч) от момента госпитализации в стационар. По данным нашего исследования, назначение иНГКТ2 дапаглифлозина помимо благотворного влияния на концентрацию МК также сопровождается более выраженным снижением уровней NT-proBNP, ST2, СРБ.

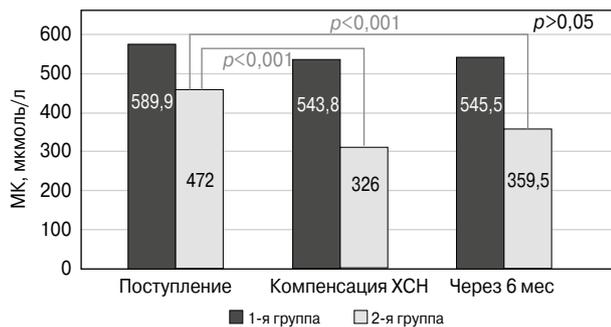
Первую группу составили пациенты со стандартной терапией лечения СН без дапаглифлозина, 2-ю группу – с комбинацией стандартной терапии и иНГКТ2.

Уровень МК в 1-й группе оказался выше во всех точках наблюдения ($p<0,001$) по сравнению со 2-й группой, что не дает возможности прямого сопоставления групп по данному показателю, причина такого разброса не ясна. Тем не менее при анализе динамики внутри групп достоверное снижение уровня МК отмечается лишь при приеме дапа-

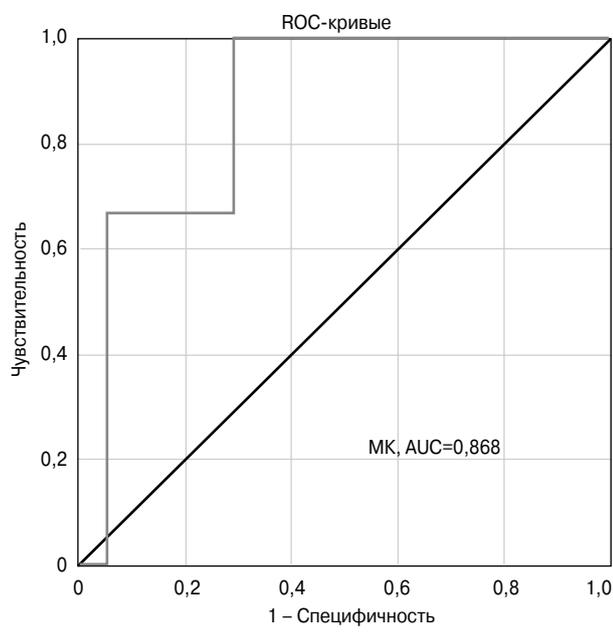
глифлозина. Так, исходный уровень во 2-й группе составил 472 (366–594) мкмоль/л, на момент достижения компенсации после курса активной диуретической терапии отмечалось снижение до 326 (275–419) мкмоль/л ($p<0,001$), и через 6 мес терапии достоверные изменения сохранялись – 359 (263–410) мкмоль/л ($p_{1-3}<0,001$). Уровень МК в группе стандартной терапии не изменялся ($p=0,204$); рис. 1.

Динамика концентрации МК как в процессе госпитализации, так и за весь период наблюдения оказалась более выраженной в группе приема препарата (см. рис. 1).

Интересным представляется описание динамики показателей, характеризующих функцию почек. Нами не получено статистически значимой динамики уровня креатинина, СКФ ни в группе стандартной терапии, ни в группе приема дапаглифлозина (табл. 1). Кроме того, к моменту выписки из стационара отмечалось значимое снижение уровня СРБ в обеих группах, причем через 6 мес статистически значимое снижение выявлено лишь в группе приема дапаглифлозина и оказалось достоверным по сравнению с группой стандартной терапии. Данный факт говорит о связи воспаления с ОДСН, а длительный прием дапаглифлозина обладает действием на подавление воспаления, возможно, через механизм воспалительного влияния МК.

Рис. 1. Внутригрупповая динамика уровня МК, мкмоль/л.

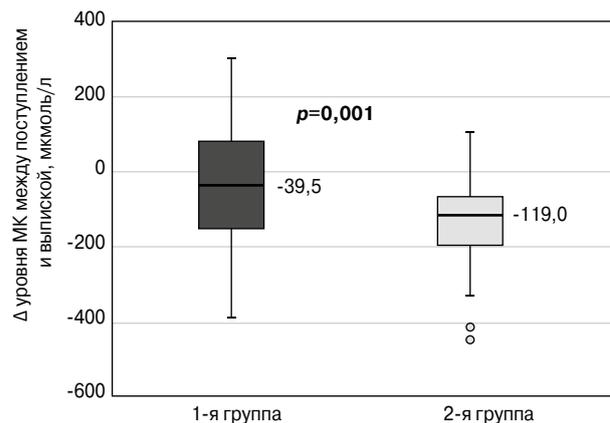
Примечание. 1-я группа – группа стандартной терапии, 2-я группа – группа стандартной терапии и иНГКТ2. Медианы, p – p -value, уровень значимости.

Рис. 2. ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи прогноза смерти в течение 6-месячного периода наблюдения и уровня МК при поступлении в 1-й группе.

При проведении ROC-анализа показано, что площадь под кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза смерти в течение 6-месячного периода наблюдения и уровня МК при поступлении, составила $0,868 \pm 0,075$ (95% доверительный интервал $0,721-1$); рис. 2. При этом полученная модель являлась статистически значимой ($p=0,033$). Пороговое значение уровня МК при поступлении в точке cut-off равно $667,9$ мкмоль/л. Таким образом, при концентрации МК, равном или превышающем данное значение, можно прогнозировать высокий риск смерти в течение 6-месячного периода наблюдения. Чувствительность и специфичность метода составили 100 и 71% соответственно.

Также выявлены корреляционные связи NT-proBNP с уровнем МК ($p=0,301$; $p < 0,001$) – прямая связь со средней теснотой по шкале Чеддока; тропонина с МК ($p=0,253$, $p=0,006$) – прямая связь со слабой теснотой по шкале Чеддока, а повышение концентрации NT-proBNP и тропонина связано с повышением концентрации МК, вероятно, как отражение более тяжелого статуса пациентов с ОДСН. Выявлена значимая корреляция между СРБ и МК при поступлении – прямая связь со слабой теснотой, коэффициент корреляции Спирмена – $0,294$ ($p=0,001$).

Имеющиеся литературные данные позволяют нам рассматривать бессимптомную ГУ как неотъемлемую часть

Рис. 3. Динамика уровня МК между поступлением и выпиской, мкмоль/л.

патофизиологических процессов сердечно-сосудистого континуума (оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, нейрогуморальной активации, воспаления, апоптоза, внутриклубочковой гипертензии и артериальной гипертензии), фактор риска и маркер неблагоприятного течения СН. Поскольку у пациентов с ОДСН подтвержден факт повышения сывороточной концентрации МК, то необходим постоянный контроль этого биохимического показателя с достижением целевого уровня с учетом особенностей образа жизни, сопутствующих заболеваний и тяжести клинического статуса пациента.

К. McDowell и соавт. сообщают о влиянии иНГКТ2 дапаглифлозина на снижение уровня МК в сыворотке крови у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса [10]. В нашем исследовании отмечено значимое снижение уровня МК у пациентов с ОДСН, причем данная динамика зарегистрирована на ранних сроках от начала терапии дапаглифлозином только лишь за период госпитализации (рис. 3).

Дапаглифлозин оказывает ренопротективное действие при хронической болезни почек (ХБП) у пациентов независимо от наличия сахарного диабета (СД). Это может быть обусловлено механизмами, включающими улучшение клубочковой функции и снижение окислительного стресса за счет подавления реабсорбции глюкозы [8]. D. Mogi и соавт. продемонстрировали, что дапаглифлозин снижает уровень МК в сыворотке крови у пациентов с ХБП [11]. В наше исследование включались пациенты с ХСН и ХБП С3а-стадии. Данных за ухудшение ХБП не получено ни в одной из групп, однако отмечено статистически значимое снижение концентрации МК в крови лишь в группе дапаглифлозина.

При оценке динамики уровня ST2 не получено значимых различий с исходными значениями через 6 мес на терапии дапаглифлозином в исследовании у пациентов с СД и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [12]. При этом в нашем исследовании отмечено значимое снижение ST2 за период наблюдения как в группе стандартной терапии, так и в группе дополнительного приема дапаглифлозина, однако в отличие от предыдущего исследования в это включались пациенты с ОДСН.

ST2 является маркером, используемым в первую очередь для прогнозирования и стратификации риска развития СН, но также и важным медиатором воспалительных процессов. ST2 длительное время ассоциировался исключительно с различными заболеваниями, преимущественно воспалительного характера, такими как легочный фиброз, ревматоидный артрит, коллагеновые сосудистые заболевания, септический шок, злокачественные новообразования и язвенные колиты [13].

Повышенную концентрацию провоспалительных показателей выявляют в крови пациентов с ХСН любой

этиологии. Доказано, что у пациентов с СН в сравнении с пациентами без СН присутствует высокое содержание высокочувствительного СРБ. Повышение уровня маркеров воспаления у пациентов с СН происходит как вследствие неспецифической активации иммунокомпетентных клеток, так и по причине образования цитокинов в миокарде [14]. В нашем исследовании выявлена существенная корреляция между СРБ и МК при поступлении – прямая связь со слабой теснотой с коэффициентом корреляции Спирмена 0,294 ($p=0,001$).

Взаимосвязь между ГУ и риском развития ХСН представляется вполне закономерной, учитывая то, что ГУ считается маркером патологических нарушений окислительных процессов.

При проведении рандомизированного исследования, куда включены пациенты с СН и высоким уровнем NT-proBNP, показано достоверно значимое снижение NT-proBNP при применении дапаглифлозина [15].

Учитывая, что снижение МК за счет иНГКТ2 являлось наиболее выраженным у пациентов с самым высоким уровнем МК, полученные результаты являются дискуссионными и поддерживают концепцию МК как маркера окислительного стресса и катаболизма: когда снижение уровня МК в сыворотке крови иНГКТ2 отражает снижение окислительного стресса, этот метаболический эффект может быть сильнее у пациентов с самым высоким уровнем МК [15]. Обнаружение значительного и устойчивого снижения уровня МК при лечении иНГКТ2 согласуется с исследованием влияния препаратов данной группы на СН у пациентов с СД [16]. На фоне приема иНГКТ2 отмечается снижение уровня концентрации МК, что ассоциируется со снижением сердечно-сосудистой смертности и улучшением почечной функции [3, 4, 17].

Заключение

Высокая концентрация МК представляет собой значимый патологический фактор, ассоциируемый со многими хроническими заболеваниями с высокой медико-социальной значимостью. Повышение уровня МК ассоциировано с высоким риском смерти в течение 6-месячного наблюдения у пациентов, перенесших госпитализацию по причине ОДСН.

На фоне приема дапаглифлозина в нашем исследовании отмечалось статистически значимое снижение уровня МК ($p<0,001$). Кроме благоприятного влияния на течение СН (снижение NT-proBNP, ST₂), дапаглифлозин более выражено снижает воспалительные процессы, что отражено значимым снижением СРБ и ST₂ как кумулятивного показателя. Применение дапаглифлозина у пациентов с ОДСН и ГУ имеет благоприятный профиль безопасности и обладает гипоурикемическим, нефропротективным, противовоспалительным действием, что и лежит в основе столь значимой эффективности иНГКТ2 у пациентов с ХСН, которая продемонстрирована в крупных рандомизированных исследованиях.

Возможность его назначения у данной категории пациентов в качестве гипоурикемического препарата требует дальнейшего изучения в более масштабных проспективных контролируемых исследованиях у пациентов с другим профилем заболеваний.

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 публи-

кации: 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 одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №273 от 22.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (protocol №273 dated 22.11.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Литература/References

1. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12-21 [Arutiunov AG, Dragunov DO, Arutiunov GP, et al. Pervoe otkrytoe issledovanie sindroma ostroi dekompensatsii serdechnoi nedostatochnosti i soputstvuiushchikh zabolevanii v Rossiiskoi Federatsii. Nezavisimyi registr ORAKUL-RF. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12-21 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2015.5.12-21
2. Gheorghiadu M, Vaduganathan M, Fonarow G, et al. Rehospitalization for Heart Failure Problems and Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):391-403. DOI:10.1016/j.jacc.2012.09.038
3. Салухов В.В., Галстян Г.Р., Ильинская Т.С. Практические аспекты инициации и применения ингибиторов SGLT2 в стационаре и на амбулаторном этапе. *Сахарный диабет*. 2022;25(3):275-87 [Salukhov VV, Galstyan GR, Ilyinskaya TA. Practical aspects of initiation and use of SGLT2 inhibitors: inpatient and outpatient perspectives. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):275-87 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12855
4. Doehner W, Anker SD, Butler J, et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2022;43:3435-46.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131. DOI:10.1002/ehfj.2333
6. Maddox TM, Januzzi JL, Larry A, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.022
7. Llauger L, Espinosa B, Rafique Z, et al. Impact of worsening renal function detected at emergency department arrival on acute heart failure short-term outcomes. *Eur J Emerg Med*. 2023;30(2):91-101. DOI:10.1097/MEJ.0000000000001016
8. Fujioka H, Kataoka N, Imamura T. How to Demonstrate the Impact of Dapagliflozin on Improving Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Intern Med*. 2024;63(15):2227. DOI:10.2169/internalmedicine.2725-23
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303

10. McDowell K, Welsh P, Docherty KF, et al. Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:1066-76.
11. Mori D, Kobayashi M, Wada M, et al. Effect of Dapagliflozin on Serum Uric Acid Levels In Patient with Advanced Chronic Kidney Disease. *Intern Med.* 2024;63(3):353-7.
12. Лебедев Д.А., Бабенко А.Ю. Влияние дапаглифлозина на маркеры фиброза и воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и очень высоким риском сердечно-сосудистых событий. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(4):185-8 [Lebedev DA, Babenko AYU. Effects of dapagliflozin of the markers of fibrosis and inflammation in type 2 diabetes and very high cardiovascular risk. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(4):185-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-4-185-188
13. Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Мукинова М.Д. sST2 – биомаркер для оценки прогноза и мониторинга больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2019;59(11S):18-22 [Skvortsov AA, Narusov OYu, Muksinova MD. Soluble ST2 – biomarker for prognosis and monitoring in decompensated heart failure. *Kardiologiya.* 2019;59(11S):18-22 (in Russian)].
14. Хазова Е.В., Булашова О.В. Роль системного воспаления при сердечной недостаточности. *Казанский медицинский журнал.* 2021;102(4):510-7 [Khazova EV, Bulashova OV. The role of systemic inflammation in heart failure. *Kazan Medical Journal.* 2021;102(4):510-7 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ2021-510
15. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Influence of NT-proBNP on Efficacy of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2022;10(12):902-13. DOI:10.1016/j.jchf.2022.08.007
16. Hu X, Yang Y, Hu X, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:228-38.
17. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):382-90. DOI:10.1111/dom.14226

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Ретроспективный анализ причин увеитов у пациентов офтальмологического отделения многопрофильной клиники: место гиперурикемии

Е.И. Дедов^{1,2}, Р.Н. Обьедков^{✉1}, А.В. Модестова¹, И.Г. Никитин¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Длительная, в том числе асимптомная гиперурикемия (ГУ) в течение 7–10 лет приводит к формированию депозитов моноурата натрия в различных органах и тканях.

Цель. Изучить частоту встречаемости неинфекционных увеитов, обусловленных ГУ.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка медицинской документации 217 пациентов с диагнозом «неинфекционный увеит» офтальмологического отделения общепрофильной клиники за 10 лет. Критерии включения: превышение значений мочевого кислоты (МК) сыворотки, выходящее за пределы референса (464 мкмоль/л), отсутствие в истории болезни других причин, объясняющих увеит. Критерии исключения: глаукома, рецидив увеита, патология со стороны ЛОР-органов и полости рта. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. В качестве критерия для оценки связи между количественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Пороговый уровень статистической значимости принят как 0,05.

Результаты. Выявлены 18 пациентов, средний возраст мужчин – 60 (54–69) лет, средний возраст женщин – 60 (37–67) лет, уровень лейкоцитов – $7,8 \times 10^9$ (6,4–9,4 $\times 10^9$), скорость оседания эритроцитов – 52,5 (47–61) мм/ч, уровень С-реактивного белка – 62,6 (53–68,1) мг/л, МК – 560 (531–601) мкмоль/л. Среди сопутствующей патологии катаракта отмечена у 8 (44,4%) пациентов, гипертоническая болезнь – у 7 (38,9%), ишемическая болезнь сердца в различных ее формах – у 6 (33,3%), хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма – у 2 (11,1%), сахарный диабет – у 1 (5,3%), подагра – у 2 (11,1%), а мочекаменная болезнь – у 4 (21%) пациентов. Установлены статистически значимые прямые корреляционные связи между уровнем МК и скоростью оседания эритроцитов ($\rho=0,993$; $p<0001$), уровнем С-реактивного белка ($\rho=0,998$; $p<0001$). Все выявленные связи имели сильную тесноту по шкале Чеддока.

Заключение. Несмотря на низкую частоту встречаемости неинфекционного увеита, вызванного ГУ, исследование уровня уратов сыворотки крови является важным диагностическим критерием в распознавании причины увеита.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, увеит, вовлечение глаз при ревматических заболеваниях

Для цитирования: Дедов Е.И., Обьедков Р.Н., Модестова А.В., Никитин И.Г. Ретроспективный анализ причин увеитов у пациентов офтальмологического отделения многопрофильной клиники: место гиперурикемии. Consilium Medicum. 2024;26(12):864–867.

DOI: 10.26442/20751753.2024.12.202758

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Ревматические заболевания проявляются выраженным клиническим полиморфизмом [1]. Наиболее частым и характерным офтальмологическим проявлением ревматических заболеваний считается поражение сосудистой оболочки глаза – увеального тракта, представляющего собой пигментированный сосудистый слой, расположенный между сетчаткой и склерой. Он состоит из радужной оболочки, цилиарного тела и сосудистой оболочки, расположенных непрерывно друг за другом [2, 3]. Увеит определяется как воспаление увеального тракта. Согласно общепринятой классификации принято деление воспалительного процесса согласно анатомической локализации (передний, промежуточный, задний увеит, панувеит), гистопатологии и этиологии (инфекционный, неинфекционный) [4]. По типу течения увеиты подразделяются на острый, хронический и рецидивирующий: острый – с

внезапным началом и ограниченной продолжительностью (до 3 мес); рецидивирующий – обострения увеита чередуются с периодами ремиссии (без лечения) более 3 мес; хронический – персистирующий воспалительный процесс с обострениями менее чем через 3 мес после окончания терапии. Передний увеит является наиболее часто встречающейся формой, диагностируется у 37–62% пациентов с данным заболеванием и в 50% случаев ассоциируется с системными заболеваниями. Реже встречаются средний (4–17%), задний (9–38%) и панувеит (7–38%) [5]. Идиопатические случаи увеита составляют около 48% случаев увеита [6]. Медико-социальная значимость этого состояния определяется высокой распространенностью в различных возрастных группах, в том числе у работоспособного населения. При этом только 1/5 пациентов знают о наличии у них системной ревматической патологии, что говорит о важности распознавания причины увеита, ведь снижение

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Обьедков Руслан Николаевич** – ординатор каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: rn.obedkov98@gmail.com

Дедов Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-ревматолог ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова»

Модестова Анна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

[✉]**Ruslan N. Obedkov** – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: rn.obedkov98@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8689-6623

Evgeny I. Dedov – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Buyanov City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-9118-3708

Anna V. Modestova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7980-5500

Igor G. Nikitin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-1699-0881

Retrospective analysis of the causes of uveitis in patients of the ophthalmology department of a multidisciplinary clinic: the place of hyperuricemia

Evgeny I. Dedov^{1,2}, Ruslan N. Obedkov^{✉1}, Anna V. Modestova¹, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Background. Prolonged, including asymptomatic hyperuricemia (HU) for 7–10 years leads to the formation of sodium monourate deposits in various organs and tissues.

Aim. To study the incidence of noninfectious uveitis (NU) caused by HU.

Materials and methods. A retrospective evaluation of medical records of 217 patients diagnosed with NU in the ophthalmologic department of the general clinic for 10 years was carried out. Inclusion criteria: excess of serum uric acid values beyond the reference value (464 $\mu\text{mol/L}$), absence of other reasons explaining uveitis in the medical history. Exclusion criteria: glaucoma, recurrence of uveitis, pathology of ENT organs and oral cavity. Data are presented as median and interquartile range. Spearman's rank correlation coefficient was used as a criterion to assess the relationship between quantitative variables. The threshold level of statistical significance was taken as 0.05.

Results. There were 19 patients, mean age of men – 60 years (54–69 years), mean age of women – 60 years (37–67 years), leukocyte count – 7.8×10^9 ($6.4–9.4 \times 10^9$), SOE – 52.5 mm/h (47–61 mm/h), CRP – 62.6 mg/L (53–68.1 mg/L), MC – 560 $\mu\text{mol/L}$ (531–601 $\mu\text{mol/L}$). Among the concomitant pathology: cataract was detected in 8 patients (44.4% of the total), hypertension – in 7 (38.9%) patients, CHD in its various forms – in 6 patients (33.3%), chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma – in 2 (11.1%) patients, diabetes mellitus – in 1 (5.3%) patient, gout – in 2 (11.1%) patients, and urolithiasis – in 4 (21%) patients. Statistically significant direct correlations were found between uric acid levels with COE ($\rho=0.993$; $p<0.001$), CRP ($\rho=0.998$; $p<0.001$). All identified correlations had strong closeness according to the Cheddock scale.

Conclusion. Despite the low incidence of HU-induced NU, examination of serum urate levels is an important diagnostic criterion in recognizing the cause of uveitis.

Keywords: gout, hyperuricemia, uveitis, eye involvement in rheumatic diseases

For citation: Dedov EI, Obedkov RN, Modestova AV, Nikitin IG. Retrospective analysis of the causes of uveitis in patients of the ophthalmology department of a multidisciplinary clinic: the place of hyperuricemia. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):864–867. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.202758

или потеря зрения оказывают прямое влияние на качество жизни пациентов. В нашей работе мы отражаем структуру неинфекционных увеитов офтальмологического отделения общепрофильной клиники за 10 лет, а также оцениваем место мочевой кислоты (МК) в структуре причин, приводящих к поражению увеального тракта.

Цель исследования – изучение частоты встречаемости неинфекционных увеитов, обусловленных гиперурикемией (ГУ).

Материалы и методы

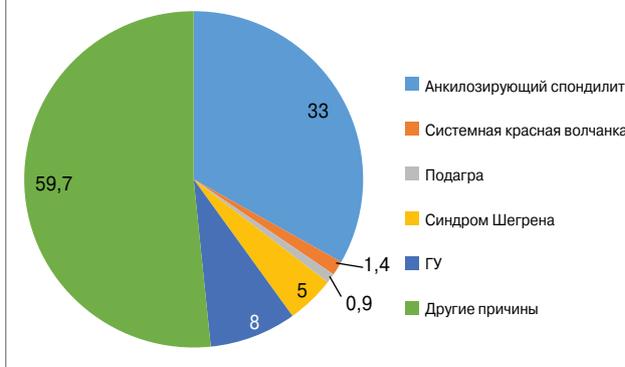
Проведено ретроспективное одноцентровое исследование 217 пациентов с диагнозом «неинфекционный увеит» офтальмологического отделения общепрофильной клиники за 10 лет.

Критерии включения: превышение значений МК сыворотки, выходящее за пределы референса (464 мкмоль/л), отсутствие в истории болезни других причин, объясняющих увеит.

Критерии исключения: глаукома, дублирование фамилии-имени-отчества в случае повторного обращения в стационар, патология со стороны ЛОР-органов и полости рта. Обследование: общеклинический, биохимический анализы крови, определение антител к *Treponema pallidum*, ВИЧ, поверхностному антигену вируса гепатита В, вирусу гепатита С, клинический анализ мочи, ревматоидный фактор, все пациенты осмотрены оториноларингологом и стоматологом с целью поиска очага персистирующей инфекции.

Статистический анализ производился с использованием программы SPSS Statistics 23. Характер распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка; нормальным считали распределение при $p>0,05$. Описания количественных признаков с ненормальным распределением представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для определения статистической значимости различий исследуемых показателей использовали критерий Манна-Уитни. Критерием для оценки связи

Рис. 1. Структура патологии, объясняющей причины увеита, %.



между количественными переменными стал коэффициент ранговой корреляции ρ Спирмена. Пороговым уровнем статистической значимости принято 0,05.

Результаты

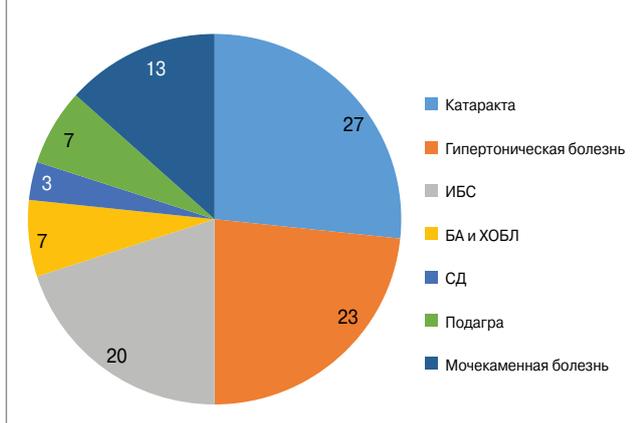
При оценке сопутствующей патологии в анамнезе отмечены следующие ревматологические заболевания: у 72 (33%) пациентов – анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена – у 10 (5%), у 3 (1,4%) – системная красная волчанка, подагра – у 2 (0,9%), 59,7% – другие причины (рис. 1).

В ходе изучения медицинской документации выявлено 18 (8%) пациентов, которые имели показатели МК, выходящие за пределы референса, с медианой 560 мкмоль/л и интерквартильным размахом (531–601 мкмоль/л), при этом в жалобах данных за суставной синдром у пациентов не отмечено. При сравнении мужчин и женщин по сывороточному уровню МК, воспалительных маркеров: С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) статистически значимых различий не наблюдалось (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика по значениям МК, воспалительных маркеров между мужчинами и женщинами

Показатель	Пол исследуемых				p
	Мужчины		Женщины		
	Me	Q1–Q2	Me	Q1–Q2	
МК	557	478–672	574,5	504–629	0,291
СРБ	61,6	44–75	64	44,3–68,3	0,968
СОЭ	51	38–65	54,5	41–62	0,964
Лейкоциты	7,3	5,2–12,6	9,2	5,9–11,4	0,18

Рис. 2. Коморбидный фон у пациентов с ГУ, %.



Среди сопутствующей патологии катаракта выявлена у 8 (44,4%) пациентов, гипертоническая болезнь – у 7 (38,9%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) в различных ее формах – у 6 (33,3%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) – у 2 (11,1%), сахарный диабет (СД) – у 1 (5,3%), подагра – у 2 (11,1%), а мочекаменная болезнь – у 4 (21%); рис. 2.

Структура поражения органа зрения выглядела следующим образом: ирит у 3 пациентов, иридоциклит – у 15 (см. рис. 2); по характеру воспаления: фибринозно-пластический – у 4 пациентов, фибринозный – у 14. Острый увеит встречался у 13 пациентов, хронический – у 1, рецидивирующий – у 3 (рис. 3).

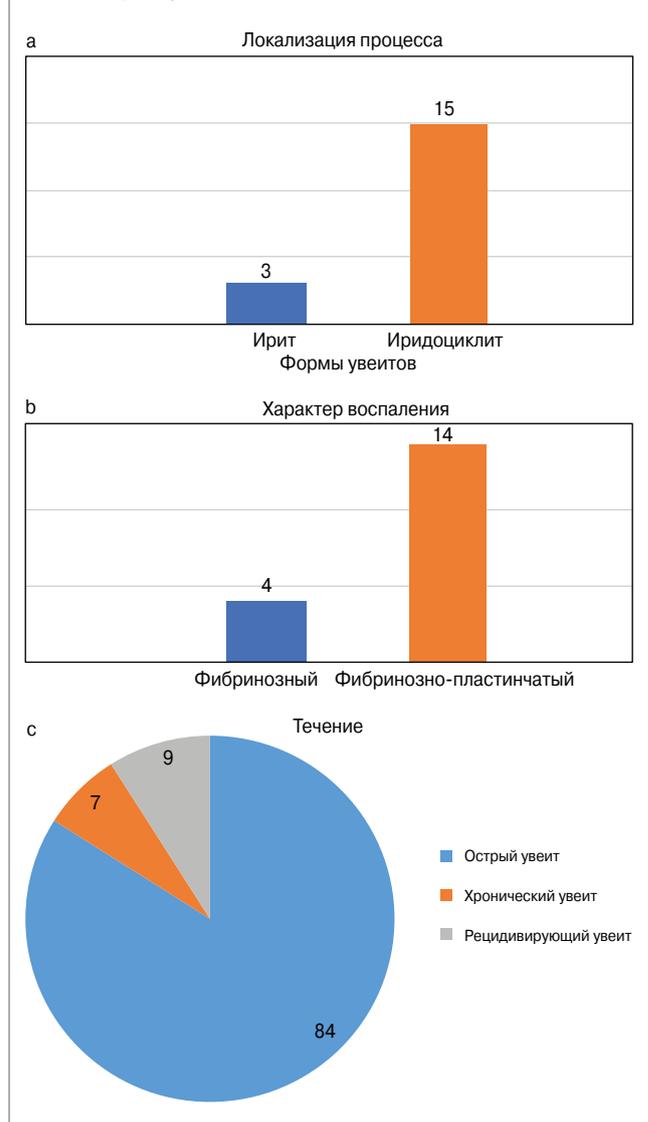
Установлены статистически значимые прямые корреляционные связи между уровнем МК и СОЭ ($p=0,993$; $p<0,0001$), СРБ ($p=0,998$; $p<0,0001$). Все выявленные связи имели сильную тесноту по шкале Чеддока.

Обсуждение

Неинфекционные увеиты при всем многообразии форм и проявлений при нераспознанной причине способны приводить к хронизации процесса, а также к осложнениям: вторичная увеальная офтальмогипертензия и глаукома (с преангулярным, ангулярным, зрачковым или злокачественным блоком), осложненная катаракта [7]. Значимость проблемы увеитов обусловлена тем, что снижение зрения и слепота развиваются у лиц трудоспособного возраста. Полученные нами данные согласуются с результатами крупномасштабного когортного исследования J. Singh и соавт. (2018 г.), которые продемонстрировали взаимосвязь между возникновением увеита и диагнозом ГУ [8].

Известно, что в основе неинфекционных увеитов лежат процессы иммунного воспаления, активируемые в результате генетической предрасположенности, молекулярная мимикрия, факторы окружающей среды и повреждение системы иммунной привилегированности глаза. При этом они являются универсальными и инициируются в ответ на появление кристаллов моноурата натрия в тканях: клетки воспаления (тучные клетки, макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки и полиморфноядерные нейтрофилы)

Рис. 3. Формы увеитов, %.



активно высвобождают провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α , интерлейкины 1 и 6). Уратные депозиты обуславливают постоянное низкоуровневое воспаление в тканях. Повышенные внутриглазные уровни этих провоспалительных цитокинов и системный уровень СРБ наблюдаются у пациентов с увеитом. В результате отмечается диффузная (при негранулематозном типе) или очаговая (при гранулематозном типе) инфильтрация внутренних оболочек глаза активированными иммунными клетками (макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками) с последующей деструкцией ткани и развитием в исходе фиброза, неоангиогенеза, атрофии [8].

В предложенной нами выборке видно, что большинство пациентов имели острый характер течения заболевания, при этом в истории болезни данные за суставную симптоматику отсутствовали, что могло сравнительно затруднить верификацию причин возникновения увеита. Вместе с тем в клинических рекомендациях как ГУ, так и подагра отсутствуют в перечне этиологических причин. Кроме того, у нас в выборке имеются пациенты с хроническими формами увеита (3 пациента – с рецидивирующим, 1 – с хроническим), что может свидетельствовать и возможной недооценке этиологических причин, отнесении их в группу идиопатических. При этом мы не получили статистических различий между полами, что еще раз может говорить об универсальности воспалительных реакций.

Таким образом, нельзя исключить, что высокие значения МК сыворотки являются этиологической причиной увеита.

Для подтверждения этой гипотезы требуется проведение специальных проспективных исследований.

Заключение

Несмотря на низкую частоту встречаемости неинфекционного увеита, вызванного ГУ, исследование уровня уратов сыворотки является важным диагностическим критерием в распознавании причины увеита. Наши результаты свидетельствуют о возможности клинических проявлений поражения увеального тракта у больных как с асимптомной ГУ, так и с диагностированной подагрой.

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 patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература / References

1. Тахчиди Х.П., Ярцева Н.С., Гаврилова Н.А. Офтальмопатология при общих заболеваниях. Руководство для врачей. М.: Литтера, 2009 [Takhchidi KhP, Yartseva NS, Gavrilova NA. Oftalmopatologiya pri obshchikh zabolevaniyakh. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Littera, 2009 (in Russian)].
2. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-нот, 2021 [Klinicheskaya revmatologiya. Rukovodstvo dlia vrachei. 3-e izd., pererab. i dop. Pod red. VI Mazurova. Moscow: E-noto, 2021 (in Russian)].
3. Kumar R, Kumar S. Canceled: Detailed Anatomy of Uveal Tract (Iris, Ciliary Body and Choroid). *Intech Open*. 2023. DOI:10.5772/intechopen.110451
4. Давыдова Г.А., Лисицына Т.А., Ковалева Л.А., и др. Клинические вариации увеитов при иммуновоспалительных заболеваниях. Обзор литературы. Часть 1. *Офтальмология*. 2022;19(3):465-74 [Davydova GA, Lisitsyna TA, Kovaleva LA, et al. Clinical Variations of Uveitis in Immuno-Inflammatory Diseases. Review of the Literature. Part 1. *Ophthalmology*. 2022;19(3):465-74 (in Russian)]. DOI:10.18008/1816-5095-2022-3-465-474
5. George N Papaliadis, MD. Uveitis: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/uveitis-etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Accessed: 10.12.2023.
6. Harthan JS, Opitz DL, Fromstein SR, Morettin CE. Diagnosis and treatment of anterior uveitis: optometric management. *Clin Optom (Auckl)*. 2016;8:23-35. DOI:10.2147/OPTO.S72079
7. Астахов Ю.С., Бровкина А.Ф., Давыдова Г.А., и др. Неинфекционные увеиты. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_final_0222.pdf. Дата обращения 10.12.2023 [Astakhov YS, Brovkina AF, Davydova GA, et al. Non-infectious uveitis. Clinical recommendations. 2020. Available at: http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_final_0222.pdf. Accessed: 10.12.2023 (in Russian)].
8. Singh JA, Cleveland JD. Association of Gout With Uveitis in Older Individuals. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(7):835-7. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2018.1758

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Использование плейотропных эффектов некоторых гастроэнтерологических препаратов при лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и заболеваниями сердечно-сосудистой системы

И.А. Комиссаренко[✉], С.В. Левченко

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Основной задачей современной медицины является снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Достижение приведенной цели возможно прежде всего за счет уменьшения количества факторов риска и лечения коморбидных состояний, в том числе и самой распространенной в настоящее время патологии печени – неалкогольной жировой болезни печени. В статье представлены эпидемиологические данные, подтверждающие актуальность рассматриваемой проблемы, описаны общие этиопатогенетические механизмы развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и печени, обосновано назначение известных фармпрепаратов с плейотропными эффектами с учетом принципа многоцелевой монотерапии, который заключается в использовании системных эффектов одного лекарства для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидность, метаболический синдром, дислипидемия, пищевые волокна, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Использование плейотропных эффектов некоторых гастроэнтерологических препаратов при лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):868–874. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203090

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The use of pleiotropic effects of some gastroenterological drugs in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: A review

Irina A. Komissarenko[✉], Svetlana V. Levchenko

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

The main task of modern medicine is to reduce mortality from cardiovascular diseases. It can be achieved, first of all, by reducing the number of risk factors and treating comorbid conditions, including the currently most common liver disorder – non-alcoholic fatty liver disease. The article presents epidemiological data confirming the urgency of the problem, describes the common etiopathogenetic mechanisms of cardiovascular and liver diseases, justifies the use of known pharmaceuticals with pleiotropic effects, considering the principle of multipurpose monotherapy, which is using the systemic effects of one drug to correct the impaired functions of several organs or systems simultaneously.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, comorbidity, metabolic syndrome, dyslipidemia, dietary fiber, ursodeoxycholic acid

For citation: Komissarenko IA, Levchenko SV. The use of pleiotropic effects of some gastroenterological drugs in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):868–874. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203090

Введение

Успешное лечение артериальной гипертензии (АГ), инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, по данным Минздрава России, сопровождается снижением смертности от этих причин (в 2022 г. число умерших с такими диагнозами было на уровне 830 тыс. человек, а в 2023 г., согласно статистическим данным, их примерно на 30 тыс. меньше), но, к сожалению, не приводит к снижению заболеваемости и распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в популяции в целом.

Согласно данным Росстата в Российской Федерации по результатам 2023 г. (2022 г. в сравнении с 2020 г.) отмечается рост заболеваемости ССЗ на 100 тыс. человек с 2912,9 до 3359,4 случая, из них рост регистрации новых случаев АГ – с 926,1 до 1171,0, стенокардии – с 283,5 до 299,3, инфаркта миокарда – с 104,6 до 112,0. Впечатляет и распространенность ССЗ среди взрослого населения Российской Федерации: 38 275 000 человек (в 2020 г. – 36 239 100 человек), что наносит огромный экономический ущерб, поскольку отмечается рост ССЗ как причины временной нетрудоспособности.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Комиссаренко Ирина Арсеньевна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: komisarenko@mail.ru

Левченко Светлана Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

[✉] **Irina A. Komissarenko** – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: komisarenko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5621-2721

Svetlana V. Levchenko – Cand. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0003-4967-7680

способности с 1 474 688 в 2020 г. до 1 582 837 в 2021 г. и 1 712 513 случаев в 2022 г. Одновременно с этим по данным того же Росстата в Российской Федерации увеличивается число пациентов с ожирением и сахарным диабетом (СД), эти патологии являются общепризнанными факторами риска заболеваний органов системы кровообращения. Общее число пациентов с СД за 2 года выросло с 3 457 200 до 3 597 200, с ожирением – с 1 292 900 до 1 484 900 человек [1].

В последнее десятилетие значительное внимание уделяется неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), имеющей общие этиопатогенетические факторы с нарушениями углеводного (УО) и липидного обмена (ЛО), которая все большим числом авторов признается самостоятельным фактором риска ССЗ. Актуальность проблемы НАЖБП обусловлена довольно высокой частотой прогрессирующих вариантов течения (80,3% случаев – стеатоз печени – СП, 16,8% – неалкогольный стеатогепатит – НАСГ, 2,9% – цирроз печени) [2], что при глобальной распространенности НАЖБП в 24% делает вопросы профилактики, диагностики и лечения данной нозологии стратегически важными задачами системы здравоохранения практически всех стран. Заболеваемость НАЖБП в Российской Федерации выросла за 8 лет с 22,4 до 27,6% [3]. Тяжесть фиброза печени (ФП) изучается в качестве предиктора риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с НАЖБП, поскольку подтверждено влияние ФП на течение коморбидной патологии, выявлен более высокий в сравнении с популяцией лиц без НАЖБП уровень смертности, ассоциированной с ССЗ [4, 5]. Соответственно, актуальны поиски новых экономически выгодных вариантов этиотропного лечения НАЖБП, а также изучение воздействия на течение стеатогепатоза давно известных фармакологических препаратов.

Общие этиопатогенетические механизмы формирования и прогрессирования ССЗ и НАЖБП

Частое сочетание у одного пациента НАЖБП, АГ, гиперхолестеринемии, инсулинорезистентности (ИР), ожирения обусловлено множеством взаимосвязанных патогенетических механизмов на различных уровнях. Взаимоотягивающее течение данных нозологий подтверждают следующие факты: около 40–50% пациентов с НАЖБП имеют нарушения липидного профиля по типу атерогенной дислипидемии; среди больных СД 2-го типа НАЖБП выявляется у 50–75% пациентов; 45,65 и 35,12% пациентов с НАЖБП имеют АГ и неконтролируемую АГ соответственно; «гипертоническая» НАЖБП (сочетание НАЖБП и АГ) имеет значительно повышенный риск смертности от всех причин (относительный риск 1,39, доверительный интервал – ДИ 1,14–1,68; $p < 0,01$) и смертности от ССЗ (относительный риск 1,85, ДИ 1,06–3,21; $p = 0,03$); избирательное накопление жировой ткани в миокарде может непосредственно способствовать развитию гипертрофии миокарда даже без артериальной гипертензии [6–8].

В основе механизма развития ССЗ при НАЖБП лежит рост продукции проатерогенных липопротеидов, системное высвобождение медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов, прокоагулирующих и профибриногенных факторов, прооксидантных молекул, способствующих формированию эндотелиальной дисфункции как ранней стадии атеросклероза и атеротромбоза [9]. Общим для прогрессирования НАЖБП и формирования метаболического синдрома (МС) является снижение чувствительности и количества рецепторов к инсулину – ИР, приводящая к нарушению не только УО, но и ЛО, результатом чего является избыток производства токсичных свободных жирных кислот (СЖК).

Патогенез НАЖБП тесно взаимосвязан с особенностями метаболического гомеостаза, нейроэндокринными факторами, характером питания, мышечной массой, фи-

зической активностью индивидуума. К эндогенным факторам риска развития НАЖБП относят несбалансированное питание с пере- или недоеданием, низкую физическую активность, синдром избыточного бактериального роста с гиперэндотоксинемией, обуславливающей повышенную проницаемость кишечного слизисто-тканевого барьера, нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЖК) и т.д.

Одним из пусковых механизмов НАЖБП является нарушение энергетического баланса, преимущественно за счет углеводов и жирных кислот. Избыточное поступление в гепатоциты свободных (неэстерифицированных) жирных кислот обеспечивается несколькими путями. Рацион с большим количеством жиров составляет в этом потоке около 14%, липогенез *de novo* (конверсия углеводов в жиры в печени) – около 26%, а примерно 60% обусловлено повышенным высвобождением СЖК из висцеральных адипоцитов [10, 11]. СЖК в печени должны либо подвергнуться митохондриальному бета-окислению, либо быть эстерифицированными с образованием триглицеридов (ТГ). Избыток ТГ не обладает повреждающим действием на печень в отличие от избытка СЖК. Однако при липолизе капель ТГ увеличивается количество СЖК в печеночном пуле.

В патогенезе НАЖБП и НАСГ важное значение имеет преобладание накапливающихся в печени насыщенных жирных кислот над моно- и полиненасыщенными, а также увеличение количества других липотоксичных видов липидов: диацилглицеринов, церамидов, лизофосфатидилхолина и свободного холестерина [12, 13].

S. Parry и соавт. (2020 г.) считают липотоксичность ведущим фактором в патогенезе НАЖБП, поскольку в их исследовании диета, обогащенная насыщенными жирами, в аспекте повышения внутрипеченочного содержания ТГ оказала более негативное воздействие в сравнении с диетой, обогащенной свободными сахарами, у мужчин с избыточным весом [14]. На молекулярном уровне липотоксичность приводит к стрессу эндоплазматического ретикулума, лизосомальной дисфункции, активации воспаления и гибели гепатоцитов.

Другим фактором риска развития НАЖБП называют излишнее потребление углеводов. При высоком содержании сахарозы и фруктозы в пище в гепатоцитах пациентов с НАЖБП происходит и усиливается липогенез *de novo*, а также, в отличие от глюкозы, вовлечение метаболитов фруктозы в липогенез *de novo* не регулируется гликолизом [15, 16].

Повышение глюконеогенеза и снижение гликогенеза, сопровождающиеся гипергликемией, объясняют формированием ИР в печени [17, 18]. На уровне адипоцитов метаболическая дисрегуляция из-за нарушения передачи сигналов инсулина приводит к избыточному липолизу ТГ и высвобождению СЖК в кровоток. ИР, как и воспаление жировой ткани, может усугубляться на фоне секреторируемой гепатоцитами дипептидилпептидазы-4, которая способствует развитию НАСГ и прогрессирующего ФП [19].

Следовательно, общность патогенеза НАЖБП, атеросклероза и ССЗ обусловлена множественными одновременно протекающими параллельными процессами, такими как ИР, липотоксичность, воспаление. Кроме того, свой вклад вносят дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация иннантного иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [20, 21], что требует комплексного подхода при лечении НАЖБП у пациентов с ССЗ.

Принципы лечения коморбидного пациента с ССЗ и НАЖБП

В клинических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2021 г.) [22], посвященных ди-

агностике и лечению взрослых пациентов с НАЖБП, обсуждаются известные лечебные мероприятия, показанные людям с данной патологией, и приводятся алгоритмы лечения коморбидного пациента с НАЖБП.

Л.Б. Лазебником и соавт. (2021 г.) предложена графическая модель, названная «полиэдром коморбидности», которая стала основой для построения алгоритмов терапии. Алгоритмы «полиэдра коморбидности» включают рекомендации по коррекции факторов кардиометаболического риска, мероприятия по восстановлению кишечного барьера, нормальной циркуляции ЖК, модуляции микробиома и т.д. Основная цель проводимых лечебных мероприятий в случае НАЖБП-ассоциированной коморбидности – не только повлиять на основное заболевание печени, но и обеспечить дополнительную коррекцию сопутствующей патологии [23].

Лечение пациента с НАЖБП должно быть комплексным и назначаться с учетом коморбидности.

Многочисленные исследования говорят о взаимосвязи между неправильным питанием, образом жизни и развитием, прогрессированием как НАЖБП, так и заболеваний органов кровообращения.

Учитывая тот факт, что при НАЖБП изменяется состав микробиоты кишечника, вследствие которого N-оксид триметиламина, ЖК и короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) вносят определенный вклад в развитие ССЗ, модификация питания необходима пациентам не только с НАЖБП, но и с патологией органов кровообращения [24].

Практически все современные диеты включают употребление большого количества пищевых волокон (ПВ) – 20–30 г/сут. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ отмечено, что минимальная суточная доза ПВ должна составлять не менее 30 г/сут, что соответствует 400 г овощей и фруктов.

Физиологическое значение ПВ заключается в том, что они:

- уменьшают доступность пищевых веществ (жиров) для действия пищевых ферментов;
- связывают и выводят ЖК, холестерин (ХС), соли тяжелых металлов, канцерогены, радионуклиды;
- ускоряют продвижение химуса по кишке за счет механической стимуляции перистальтики;
- задерживают воду в желудке, вызывая его растяжение, что способствует подавлению чувства голода, создает иллюзию насыщения;
- уменьшают всасывание жиров и ХС;
- являются пищевым субстратом для сахаролитических бактерий и подавляют рост протеолитических бактерий;
- ферментируются кишечными микробами с образованием КЖК.

Из медикаментозных средств на основе ПВ обращает на себя внимание лекарственный препарат, содержащий стандартизованную дозу высококачественных ПВ сбалансированного состава (3 фракции в оптимальной пропорции) – псиллиум (Мукофальк), который является препаратом растительного происхождения, состоящим из оболочек семян *Plantago ovata* (подорожника овалного, подорожника индийского). Псиллиум более чем на 50% состоит из «мягких ПВ» на основе разветвленного арабиносилана, образующего гелеобразующую фракцию препарата. Преимущества мягких ПВ (псиллиума) состоят в том, что они сильно набухают в воде и превращаются в слизистую студнеобразную массу, а «грубые» волокна проходят через кишечный тракт почти в неизменном виде, впитывают воду, но при этом сохраняют свою форму. ПВ Мукофалька состоят из 3 фракций, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект.

1. Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, не ферментируемая бактериями (выступает как

наполнитель, создающий объем), которая обеспечивает нормализующее моторику действие.

2. Гельформирующая фракция В (55%) – частично ферментируемая фракция, которая связывает воду и ЖК (снижение уровня ХС), обеспечивает «смазывание» стула при запоре, а при диарее – закрепляющее действие за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

3. Фракция С (15%) – вязкая и быстро ферментируемая кишечными бактериями фракция, которая способствует замедлению эвакуации из желудка (более раннего развития чувства насыщения, что имеет значение в лечении МС) и оказывает пребиотическое действие: является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЖК. Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо-, лактобактерий и активным образованием КЖК.

В исследовании, проведенном на кафедре профессора И.В. Маева, включение псиллиума в комплекс мер по снижению массы тела (МТ), таких как гипокалорийная диета, физическая нагрузка, позволило повысить эффективность лечения в 2 раза. Напротив, включение в схему терапии лактулозы не дало никакого дополнительного эффекта, несмотря на ее пребиотическое действие [25].

Учитывая то, что псиллиум связывает до 150 мл воды с каждым приемом пищи и закрывает 1/3 суточной потребности в ПВ, можно утверждать, что он вносит двойной вклад в соблюдение диеты, а полноценная диета переносится гораздо лучше. Факт снижения индекса МТ объясняется тем, что Мукофальк, являясь природным источником ПВ, увеличивает время пребывания пищи в желудке, уменьшает объем потребляемой пищи и, следовательно, калорийность. К другому механизму действия псиллиума при ожирении, описанному в литературе, относится адсорбция части жиров и ХС из пищи [26].

Мукофальк является лекарственным препаратом нерастворимых ПВ с доказанными плеiotропными эффектами и выгодно отличается от пищевых добавок из-за отсутствия у них доказательной базы эффективности и безопасности длительного применения [27].

Преимуществами Мукофалька над биологически активными добавками, содержащими псиллиум, являются:

- 1) *особенно высокая способность к набуханию и, соответственно, более высокая эффективность.* Так, псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду: 1 г связывает 40 мл воды (в 40 раз больше своего веса!), однако 1 пакетик Мукофалька связывает 150–200 мл воды;
- 2) *тщательный контроль на производстве:* каждая партия сырья для производства, как конечный продукт, подвергается строгому контролю качества (проверке на микробиологическую чистоту, наличие примесей и других загрязнителей) в соответствии с Европейской фармакопеей.

В результате получается препарат, который отвечает высоким требованиям для мягкого и естественного долгосрочного лечения, например даже во время беременности.

В составе лекарственного препарата Мукофальк используется только фармацевтический псиллиум, в частности качественное сырье, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля. Обязательно проводится контроль растительного сырья псиллиума в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.

Большинство ПВ способствуют снижению общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови. Максимально данный эффект выражен у псиллиума [28]. Подтверждение гипотетического действия псиллиума (Мукофалька) мы получили и в нашей работе [29]: снижение ОХ – на 9,1%,

ХС липопротеидов низкой плотности – на 12,6% (рис. 1). Уровень ТГ и ХС липопротеидов высокой плотности статистически достоверно не изменялся. Гиполипидемическое действие псиллиума выражено в большей степени при приеме во время еды, чем при употреблении в перерыве между приемами пищи.

Препарат может быть эффективно использован для длительной терапии, особенно у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией. В 1998 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration – FDA) подтвердило, что ПВ, такие как псиллиум (оболочка семян подорожника *Plantago ovata*), могут достоверно снижать риск развития ССЗ, и совместно с Американской кардиологической ассоциацией рекомендовало назначение псиллиума в качестве компонента лечебно-диетических мероприятий при легкой и умеренной гиперхолестеринемии. В 2003 г. данная рекомендация подтверждена и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMEA). В апреле 2017 г. в инструкцию препарата Мукофальк внесено новое показание к применению – как вспомогательное средство к диете при гиперхолестеринемии (табл. 1).

Учитывая высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии и смертности, коррекция ЛО у пациентов с НАЖБП является важным звеном терапии. Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO и AASLD, статины могут быть использованы в рамках терапии НАЖБП для коррекции ассоциированной дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Гиполипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП, при необходимости – в комбинации с гепатопротекторами. У больных НАЖБП статины могут быть рекомендованы для коррекции дислипидемии, но с учетом повышенного гепатотоксического риска. Однако для специфического лечения НАСГ статины не рекомендуются [22].

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в комбинации со статинами рекомендованы пациентам с НАЖБП и сопутствующей патологией органов кровообращения. Комбинация статинов с УДХК потенцирует гиполипидемическое действие статинов, предупреждает развитие цитолиза и способствует снижению повышенного уровня трансаминаз [30]. Применение комбинации Урсофалька и статинов позволяет нормализовать липидный профиль при использовании более низких доз статинов. Основные механизмы влияния УДХК на ЛО обусловлены подавлением синтеза ХС в печени путем торможения активности редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А, уменьшением абсорбции ХС в кишечнике и экскреции ХС в желчь.

Энтерогепатическая циркуляция ЖК регулирует кишечную среду и всасывание пищевых липидов, влияя на метаболизм глюкозы и липидов [31].

Положительное влияние УДХК на гликемические маркеры и контроль уровня глюкозы, чувствительность к инсулину представлено в метаанализе нескольких клинических исследований [32], в которых этот факт объясняется такими свойствами УДХК, как иммуномодуляция, ингибирование апоптоза, стимуляция секреции желчи, защита от цитотоксичности и окислительного стресса. Назначение УДХК целесообразно с целью не только уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП, но и нормализации уровня липидов и глюкозы.

УДХК представляет собой гидрофильную нецитотоксичную ЖК, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3–5% пула ЖК.

УДХК (Урсофальк) обладает цитопротективным (способность УДХК встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы), антиапоптотическим (эффект связан с угнетением митохондриального пути апоптоза за счет бло-

Рис. 1. Динамика ОХ и ХС липопротеидов низкой плотности у больных с умеренным риском на фоне монотерапии Мукофальком.

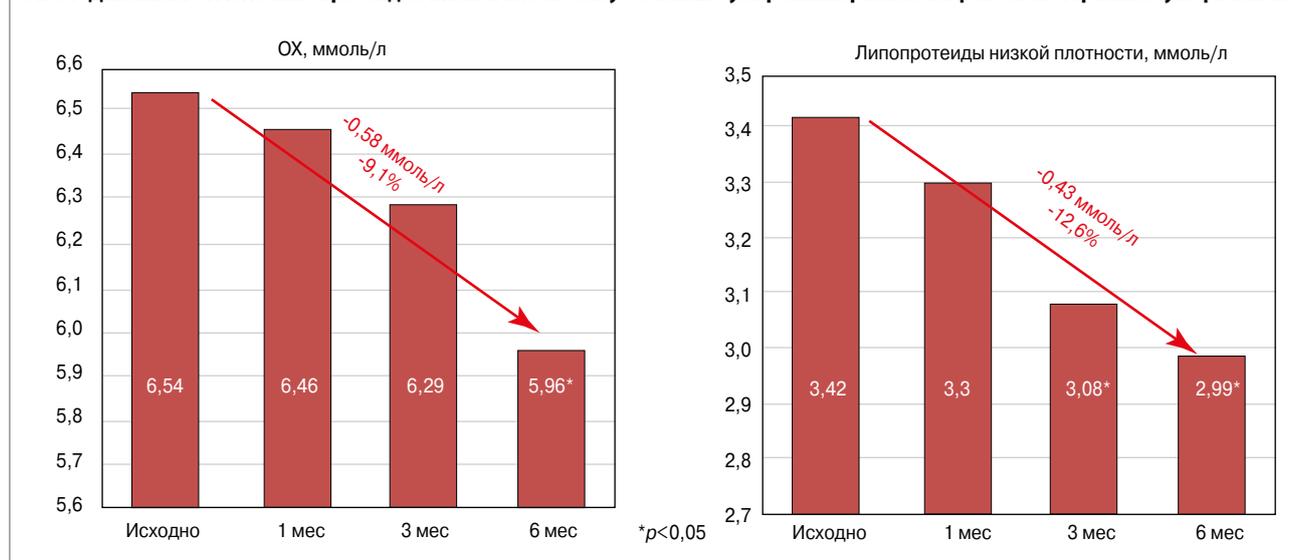
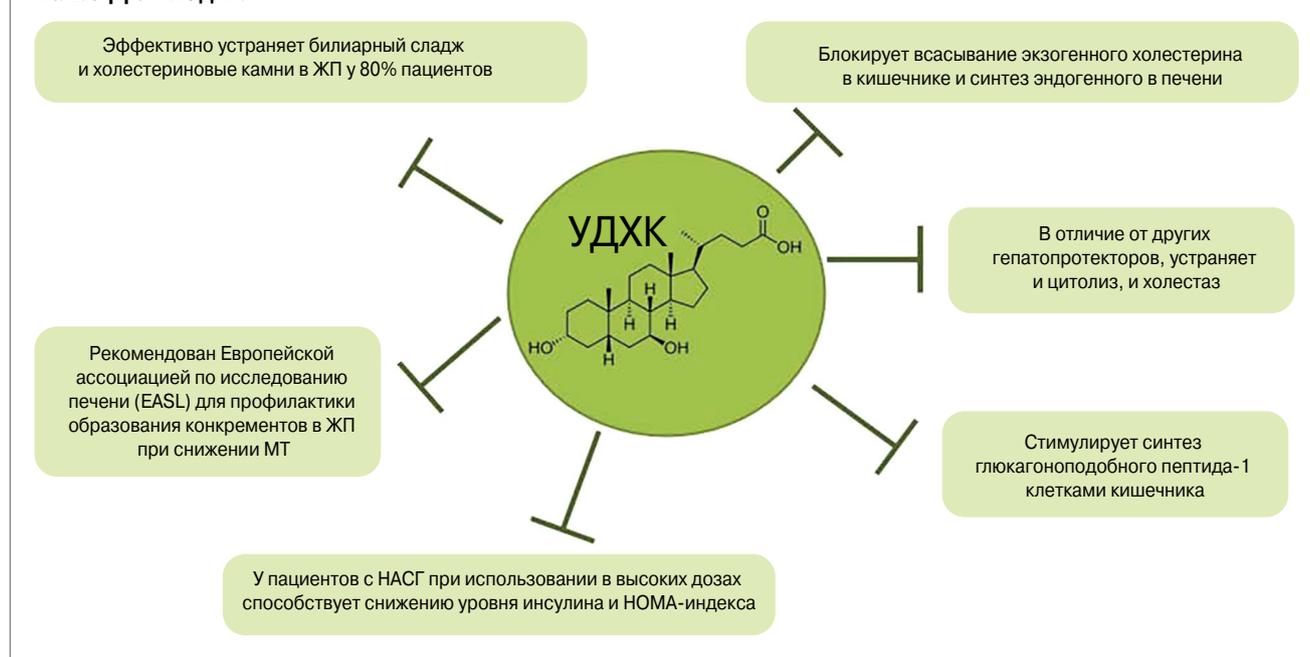


Таблица 1. Применение псилиума

Эффекты	Показания	Метаанализы
Снижение веса	Избыточный вес/ожирение	R.Gibb и соавт. (2023 г.)
Улучшение гликемического контроля	МС, СД 2-го типа, предиабет	R. Gibb и соавт. (2015 г.)
Снижение уровня ХС	Гиперхолестеринемия	E. Jovanovski и соавт. (2018 г.)
Снижение артериального давления	АГ	K. Khan и соавт. (2018 г.)
Увеличение объема и размягчение стула	Хронический идиопатический запор	J. McRorie и соавт. (2020 г.)
Нормализация формы стула и уменьшение выраженности симптомов	Синдром раздраженного кишечника	A. Ford и соавт. (2008 г.)
		P. Moayyedi и соавт. (2014 г.)

Рис. 2. Эффекты УДХК.



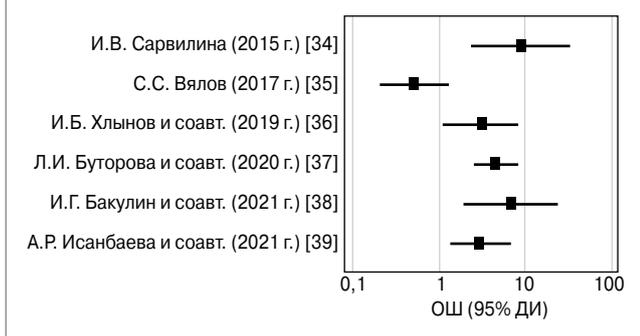
кировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки), иммуномодулирующим (снижение синтеза ряда провоспалительных цитокинов) и антифибротическим эффектами.

Имеются доказательства влияния на синдром холестаза и цитолиза. Есть большая доказательная база в отношении антифибротического действия по сравнению с эссенциальными фосфолипидами и адеметионином, получены достоверные данные о влиянии на УО и ЛЮ, а также пока-

зано профилактическое действие в отношении гепатоцеллюлярной карциномы (рис. 2).

Оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Европейского союза и Российской Федерации препарат Урсофальк. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую кон-

Рис. 3. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в растворе билиарного сладжа (3 мес).



центрацию УДХК в желчи и печени, чем некоторые аналоги, произведенные в Европейском союзе и Японии.

Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк в сравнении с иными препаратами УДХК других производителей являются данные недавнего метаанализа, в котором показано, что Урсофальк оказался значительно эффективнее других препаратов УДХК в растворе билиарного сладжа как при оценке через 3 мес терапии (отношение шансов – ОШ 3,183; 95% ДИ 1,495–6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ 4,614; 95% ДИ 2,881–7,388) [33] (рис. 3).

На основании клинических эффектов УДХК (Урсофалька) можно выделить краткосрочные (уменьшение клинических синдромов наблюдается уже через 2–3 нед) и долгосрочные (при длительном применении: от 6–12 мес) [33].

Краткосрочные эффекты имеют следующие механизмы:

- 1) холеретический, литолитический и гипохолестеринемический: снижение уровня щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, билирубина, сывороточного ХС, ТГ, уменьшение кожного зуда;
- 2) цитопротективный и антиапоптотический: снижение маркеров цитолиза – аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, некрозов по данным гистологического исследования;
- 3) иммуномодулирующий: снижение уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома – γ -глобулинов, С-реактивного белка, активности воспаления по данным гистологического исследования.

Перечисленные эффекты в долгосрочном плане приводят к замедлению прогрессирования НАЖБ, ФП, снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [40].

В настоящее время УДХК вошла в клинические рекомендации по лечению НАЖБП у взрослых. Ее назначение обосновано уменьшением СП, воспаления и предотвращением прогрессирования НАЖБП, а также УДХК уменьшает проявления атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы и снижает 10-летний риск развития осложнений ССЗ [41].

Заключение

Говоря о сочетании НАЖБП и сердечно-сосудистой патологии, следует отметить, что ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь головного мозга (в том числе ишемический инсульт), АГ, нарушение сердечного ритма (преимущественно фибрилляция предсердий), дислипидемия сопутствуют НАЖБП и являются наиболее частыми причинами смерти. Вместе с тем наличие ССЗ – независимый фактор риска прогрессирования СП до ФП и цирроза печени [42].

Широкая распространенность в популяции сочетания ССЗ и НАЖБП, их взаимобогащающее влияние и общность этиопатогенетических механизмов требуют поисков комплексного подхода и диктуют необходимость назначения доступных фармпрепаратов с плеiotропными

эффектами. Основными целями профилактики прогрессирования уже имеющихся коморбидных состояний и снижения риска сердечно-сосудистых событий являются нормализация ЛО и УО, энтерогепатической циркуляции ЖК, микробиоты толстой кишки, уменьшение количества висцерального жира. Наиболее перспективным в соотношении эффективность/безопасность считается применение комбинации препаратов псиллиума (Мукофалька) и УДХК (Урсофалька) для лечения и профилактики прогрессирования НАЖБП и ожирения у пациентов с ССЗ с целью уменьшения суммарного фактора риска развития сердечно-сосудистых 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.

Литература/References

1. Здравоохранение в России. 2023. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooxran_2023.htm. Ссылка активна на 22.10.2024 [Zdravooxranenie v Rossii. 2023. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooxran_2023.htm. Accessed: 22.10.2024 (in Russian)].
2. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8 [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;34(4):32-8 (in Russian)].
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.5.202155
4. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1429-47. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.763
5. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Черкащенко Н.А., и др. Стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):377-84 [Krolevets TS, Livzan MA, Cherkashchenko NA, et al. Cardiac risk stratification in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):377-84 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-6-377-384
6. Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29:113-9. DOI:10.1111/j.1478-3231.2008.01718
7. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):339-50. DOI:10.1055/s-0028-1091798
8. Misra VL, Khshab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(1):50-5. DOI:10.1007/s11894-009-0008-4
9. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):948-63. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.050

10. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun*. 2020;4(4):478-92. DOI:10.1002/hep4.1479
11. Haas JT, Francque S, Staelen B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:181-205. DOI:10.1146/annurev-physiol-021115-105331
12. Malhi H, Gores GJ. Molecular Mechanisms of Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):360-9. DOI:10.1055/s-0028-1091980
13. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):282-302.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2018.06.031
14. Parry SA, Rosqvist F, Mozes FE, et al. Intrahepatic Fat and Postprandial Glycemia Increase After Consumption of a Diet Enriched in Saturated Fat Compared With Free Sugars. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1134-11. DOI:10.2337/dc19-2331
15. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3):726-35. DOI:10.1053/j.gastro.2013.11.049
16. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2017;9(9). DOI:10.3390/nu9090981
17. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063-05. DOI:10.1016/j.jhep.2018.01.019
18. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713-23. DOI:10.1002/hep.26672
19. Ghorpade DS, Ozcan L, Zheng Z, et al. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. *Nature*. 2018;555(7698):673-7. DOI:10.1038/nature26138
20. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World J Gastroenterol*. 2018;24(27):2974-93. DOI:10.3748/wjg.v24.i27.2974
21. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1):8-19. DOI:10.1097/CM9.0000000000001263
22. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
23. Лазебник Л.Б., Туркина С.В. НАЖБП-ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;194(10):5-13 [Lazebnik LB, Turkina SV. NAFLD Associated Comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 5-13 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13
24. Полякова О.А., Остроумова О.Д., Ковалева Г.П., Павлеева Е.Е. Коморбидность неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на адеметинонин и урсодезоксихолевую кислоту. *Медицинский алфавит*. 2021;1(29):13-20 [Polyakova OA, Ostroumova OD, Kovaleva GP, Pavleeva EE. Comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: focus on ademetionine and ursodeoxycholic acid. *Medical Alphabet*. 2021;1(29):13-20 (in Russian)]. DOI:10.333667/2078-5631-2021-29-13-20
25. Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., и др. Эффективность псилиума и лактулозы в лечении функционального запора при его сочетании с неалкогольным стеатогепатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;3(3):38-47 [Maevskaya EA, Kucheryavyy YA, Cheremushkin SV, et al. The effectiveness of psyllium and lactulose in treatment of functional constipation when combined with nonalcoholic steatohepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;3(3):38-47 (in Russian)].
26. Wang ZQ, Zuberi AR, Zhang XH, et al. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet. *Metabolism*. 2007;56(12):1635-42. DOI:10.1016/j.metabol.2007.07.004
27. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954-62 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(8):954-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200983
28. Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(11):1901-38. DOI:10.1517/14656566.4.11.1901
29. Левченко С.В., Комиссаренко И.А. Псиллиум в качестве гиполлипидемического средства: результаты многоцентрового исследования. *Врач*. 2018;29(1):16-24 [Levchenko SV, Komissarenko IA. Psyllium as a lipid-lowering agent: results of a multicenter study. *Vrach*. 2018;29(1):16-24 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2018-01-05
30. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LYu, et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (the RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):147-52 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152
31. Wu P, Zhao J, Guo Y, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;529(3):834-3. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.05.128
32. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendia M, Simental-Mendia LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-4. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
33. Лялюкова Е.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: гетерогенный фенотип. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты. *Лечащий Врач*. 2023;7-8(26):19-25 [Ljaljukova EA. Non-alcoholic fatty liver disease: a heterogeneous phenotype. Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid. *Lechashchii Vrach*. 2023;7-8(26):19-25 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2023.26.8.003
34. Сарвилина И.В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии. *Лечащий врач*. 2015;2:64-8 [Sarvilina IV. Comparative clinical and economic analysis of the use of ursodeoxycholic acid preparations in patients with stage I cholelithiasis. *Lechaschi Vrach*. 2015;2:64-8 (in Russian)].
35. Вялов С.С. Различия в эффективности лечения желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):64-8 [Vyalov SS. Differences in the effectiveness of treatment of cholelithiasis and biliary sludge with various drugs of ursodeoxycholic acid. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):64-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_19.8.2.64-68
36. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019;4:80-3 [Khlynov IB, Akimenko RI, Gurikova IA, et al. Biliary sludge: experience of therapy in real clinical practice. *Lechaschi Vrach*. 2019;4:80-3 (in Russian)].
37. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):60-5 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2020;92(8):60-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000700
38. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):179-86 [Bakulin IG, Avalueva EB, Serkova MU, et al. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(2):179-86 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200638
39. Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1477-81 [Isanbaeva AR, Sakhautdinova GM. Evaluation of therapeutic efficiency of various drugs of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(12):1477-81 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201250
40. Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860-4 [Kucheryavyy YA, Cheremushkin SV. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.12.201429
41. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56-102 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56-102 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
42. Дракпина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3996 [Drapkina OM, Kontseva AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3996

Статья поступила в редакцию /

The article received:

29.11.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Рентгенэндоваскулярная эмболизация в лечении пациентов с закрытой травмой живота

К.В. Сталева[✉], П.А. Ярцев, Б.Т. Цулеискири, Ю.С. Тетерин, М.С. Жигалова, Н.В. Шаврина, М.М. Рогаль, С.В. Новиков

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Закрытая травма живота часто сопровождается повреждением органов брюшной полости и забрюшинного пространства. С развитием медицины стали доступны минимально инвазивные методы лечения пациентов с кровотечением при закрытой травме живота, в том числе эндоваскулярная эмболизация кровотока, что позволяет избежать выполнения традиционных операций (лапаротомий) у данной категории больных и достигнуть быстрой реабилитации пациентов.

Цель. Оценить возможность рентгенэндоваскулярной эмболизации в лечении пациентов с закрытой травмой живота.

Материалы и методы. В ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» за 2022–2024 гг. пролечены 68 пациентов с диагнозом «закрытая травма живота», из них у 14 выполнена прямая ангиография. У 4 (28,6%) пациентов вмешательство являлось диагностическим, у 10 (71,4%) – лечебно-диагностическим. Эти пациенты включены в данное исследование: 8 (57,1%) мужчин и 6 (42,9%) женщин.

Результаты. Селективная эмболизация селезеночной артерии выполнена в 4 (28,5%) наблюдениях, почечной артерии – в 2 (14,2%), поясничной артерии – в 2 (14,2%), печеночной артерии – в 2 (14,2%). Забрюшинная (паранефральная) гематома пунктирована чрескожно под ультразвуковым контролем в 1 случае с целью исключения мочевого затека у пациента с травмой почки. Лапаротомия в связи с рецидивом кровотечения потребовалась 1 (7,1%) пациенту. Осложнений рентгенэндоваскулярных вмешательств не выявлено. Случаев инфицирования гематом не наблюдалось. Один (7,1%) летальный исход зафиксирован у пациента 70 лет с закрытой травмой живота, подкапсульной гематомой селезенки с коморбидной патологией.

Заключение. Применение рентгенэндоваскулярной эмболизации позволило избежать традиционных хирургических вмешательств (лапаротомии) в 20,6% наблюдений. Внедрение рентгенэндоваскулярного гемостаза является одним из приоритетных направлений при лечении пациентов с закрытой травмой живота.

Ключевые слова: закрытая травма живота, эндоваскулярная эмболизация, минимально инвазивные методы лечения

Для цитирования: Сталева К.В., Ярцев П.А., Цулеискири Б.Т., Тетерин Ю.С., Жигалова М.С., Шаврина Н.В., Рогаль М.М., Новиков С.В. Рентгенэндоваскулярная эмболизация в лечении пациентов с закрытой травмой живота. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):875–878.

DOI: 10.26442/20751753.2024.12.202862

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Закрытая травма живота часто сопровождается повреждением органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства. При развитии кровотечения летальность при закрытой травме живота может достигать 28–31% [1, 2]. На догоспитальном этапе до 40–80% пациентов умирают от потенциально предотвратимого кровотечения [3–5]. Таким образом, для улучшения результатов лечения данных пациентов важным является предупреждение геморрагического шока и его последствий.

С развитием медицины стали доступны минимально инвазивные методы лечения пациентов с кровотечением при закрытой травме живота, в том числе эндоваскулярная эмболизация кровотока, что позволяет избежать выполнения традиционных операций (лапаротомий) у данной категории больных и достигнуть быстрой реабилитации пациентов [6–10].

Цель исследования – оценить возможность рентгенэндоваскулярной эмболизации в лечении пациентов с закрытой травмой живота.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Сталева Ксения Викторовна** – мл. науч. сотр., врач-эндоскопист отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: Staleva_Ksenya@mail.ru

Ярцев Петр Андреевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии, врач-хирург ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Цулеискири Бакур Теймуразович – канд. мед. наук, зав. 1-м хирургическим отд-нием ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Тетерин Юрий Сергеевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием эндоскопии и внутрисосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Жигалова Мария Сергеевна – науч. сотр., врач-анестезиолог отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Шаврина Наталья Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач УЗИ отд-ния неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Рогаль Михаил Михайлович – хирург отд-ния неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Новиков Сергей Валентинович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

[✉] **Ksenia V. Staleva** – Res. Assist., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: Staleva_Ksenya@mail.ru; ORCID: 0009-0009-6014-2522

Peter A. Yartsev – D. Sci. (Med.), Prof., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0003-1270-5414

Bakur T. Tsuleiskiri – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0002-1687-1308

Yurii S. Teterin – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0003-2222-3152

Mariya S. Zhigalova – Res. Officer, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0003-4520-1124

Natalya V. Shavrina – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0002-3766-4674

Mikhail M. Rogal – Surgeon, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0003-1327-6973

Sergey V. Novikov – D. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0003-2692-1185

Endovascular embolization in the treatment of patients with closed abdominal trauma

Ksenia V. Staleva✉, Petr A. Yartsev, Bakur T. Tsuleiskiri, Yurii S. Teterin, Mariya S. Zhigalova, Natalya V. Shavrina, Mikhail M. Rogal, Sergey V. Novikov

Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. Closed abdominal trauma is often accompanied by damage to the abdominal organs and retroperitoneal space. With the development of medicine, minimally invasive methods of treating patients with bleeding due to closed abdominal trauma have become available, including endovascular embolization of the bloodstream, which allows one to avoid traditional operations (laparotomy) in this category of patients and achieve rapid rehabilitation of patients.

Aim. To evaluate the possibility of X-ray endovascular embolization in the treatment of patients with closed abdominal trauma.

Materials and methods. At the Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine in 2022–2024 treated 68 patients with a diagnosis of “closed abdominal trauma”, of which 14 underwent direct angiography. In 4 (28.6%) patients, the intervention was diagnostic, in 10 (71.4%) it was therapeutic and diagnostic. These patients were included in this study: 8 (57.1%) men and 6 (42.9%) women.

Results. Selective embolization of the splenic artery was performed in four (28.5%) cases, the renal artery in 2 (14.2%), the lumbar artery in 2 (14.2%), and the hepatic artery in 2 (14.2%). A retroperitoneal (perinephric) hematoma was punctured percutaneously under ultrasound guidance in one case to exclude urinary leakage in a patient with a kidney injury. One (7.1%) patient required laparotomy due to recurrent bleeding. There were no complications from X-ray endovascular interventions. There were no cases of hematoma infection. One (7.1%) death in a 70-year-old patient with a closed abdominal injury, subcapsular hematoma of the spleen with comorbid pathology.

Conclusion. The use of X-ray endovascular embolization made it possible to avoid traditional surgical interventions (laparotomy) in 20.6% of cases. The introduction of X-ray endovascular hemostasis is one of the priorities in the treatment of patients with closed abdominal trauma.

Keywords: closed abdominal trauma, endovascular embolization, minimally invasive treatment methods

For citation: Staleva KV, Yartsev PA, Tsuleiskiri BT, Teterin YuS, Zhigalova MS, Shavrina NV, Rogal MM, Novikov SV. Endovascular embolization in the treatment of patients with closed abdominal trauma. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):875–878. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.202862

Материалы и методы

В ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» за 2022–2024 гг. пролечены 68 пациентов с диагнозом «закрытая травма живота», из них у 14 выполнена прямая ангиография. У 4 (28,6%) пациентов вмешательство являлось диагностическим, у 10 (71,4%) – лечебно-диагностическим. Эти пациенты включены в данное исследование: 8 (57,1%) мужчин и 6 (42,9%) женщин. Средний возраст – 50±19 лет.

Время от травмы до момента госпитализации составило от 2 ч до 8 дней (среднее время – 32±47,8 ч).

В приемном отделении у всех пациентов проводили клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования. Из лабораторных анализов изучали общий анализ крови и мочи. При необходимости выполняли биохимическое исследование крови и коагулограмму. При подаче пациентов в операционную определяли группу крови и резус-фактор.

Из инструментальных методов исследования всем поступившим выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) ОБП, рентгенографию брюшной полости и грудной клетки, компьютерную томографию (КТ) ОБП с контрастным усилением, электрокардиограмму.

Показания к выполнению рентгенэндоваскулярных вмешательств устанавливались на основании данных КТ с внутривенным контрастированием:

- экстрavasация контрастного вещества;
- наличие травматической гематомы и свободной жидкости в брюшной полости, верифицированной как геморрагическое содержимое при пункции под контролем ультразвука.

Противопоказанием к эндоваскулярным вмешательствам являлась нестабильная гемодинамика пациентов.

Рентгенэндоваскулярные вмешательства проводились в рентгеноперационной на ангиографическом комплексе Toshiba Infinix VF-I. Все вмешательства выполняли под местной инфильтрационной анестезией с премедикацией больных.

Для катетеризации висцеральных артерий использовали интродьюсеры 6Fr для трансфеморального и трансрадиаль-

ного доступа. Доступ выбирался индивидуально, учитывая анатомию поврежденных сосудов. При трансфеморальном доступе местом пункции являлась общая подвздошная артерия, при трансрадиальном – лучевая артерия. Пункцию проводили по методике Seldinger. Для визуализации артерий использовали контраст Ультравист 370. В устье поврежденной артерии устанавливались катетеры Merit medical vert 5Fr. При выявлении признаков экстрavasации селективно по катетеру вводились микроэмболы на основе PVA 500-710 мкм либо эмболизирующие спирали COOK. Признаками эффективного гемостаза считали ангиографические признаки отсутствия экстрavasации (отсутствие дистального кровотока по целевой артерии).

Результаты

В общем анализе крови у пациентов при поступлении выявлены анемия легкой степени тяжести, лейкоцитоз, эритропения.

По данным УЗИ ОБП свободная жидкость в брюшной полости выявлена у 12 (85,7%) больных. Из них у 4 (33,3%) пациентов разобщение листков брюшины отмечалось в одной области, у 4 (33,3%) – в двух областях и еще у 4 (33,3%) – во всех отделах брюшной полости.

Предоперационное КТ-исследование показало следующее:

- экстрavasация контрастного вещества – 10 (71,4%) пациентов;
- свободная жидкость в брюшной полости – 12 (85,7%) пациентов;
- гематома селезенки (средний объем 970±900 см³) – 6 (42,9%) больных;
- забрюшинная гематома (средний объем 552±619 см³) – 6 (42,9%) пациентов;
- гематома печени (средний объем 7,5 см³) – 2 (14,3%) пациента.

Таким образом, показанием к ангиографии наличие экстрavasации контрастного вещества по данным КТ с внутривенным контрастированием стало у 10 (71,4%) больных, наличие гематомы и свободной жидкости в брюшной

Рис. 1. Компьютерные томограммы живота с внутривенным контрастированием: а – гематома S_{VI} печени с экстравазацией контрастного вещества, свободная жидкость над печенью (стрелки); б – свободная жидкость в малом тазу (стрелка).

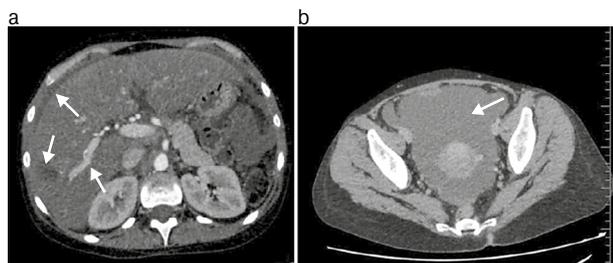
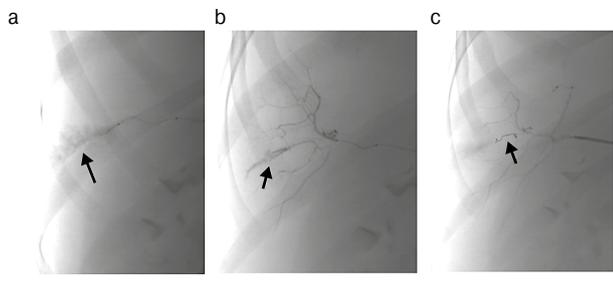


Рис. 2. Этапы оперативного вмешательства: а – экстравазация контрастного вещества при ангиографии; б – ангиография аневризматически расширенной ветви правой печеночной артерии; с – эмболизация ветви 4-го порядка правой печеночной артерии эмболизационной спиралью VortX Diamond-18 3×3,3 мм.



полости, верифицированной как геморрагическое содержимое при пункции под контролем ультразвука, – у 4 (28,6%) больных.

Среднее время от госпитализации до операции составило $3,1 \pm 2,4$ ч.

При выполнении рентгенангиографии признаков экстравазации не выявлено у 4 (28,5%) пациентов, эмболизация не выполнялась.

Рентгенэндоваскулярная эмболизация выполнена 10 пациентам. Из них 2 (20,0%) потребовались дополнительные хирургические вмешательства.

Селективная эмболизация селезеночной артерии выполнена в 4 (28,5%) наблюдениях, почечной артерии – в 2 (14,2%), поясничной артерии – в 2 (14,2%), печеночной артерии – в 2 (14,2%).

Забрюшинная (паранефральная) гематома пунктирована чрескожно под контролем УЗИ в 1 случае с целью исключения мочевого затека у пациента с травмой почки.

Лапаротомия в связи с рецидивом кровотечения потребовалась 1 пациенту с закрытой травмой живота с гематомой селезенки (размерами $28,8 \times 12,9$ см) и волосатоклеточным лейкозом. После ангиографии и эмболизации селезеночной артерии на 3-и сутки после операции отмечены нарастание свободной жидкости в брюшной полости (разобщение листков брюшины паралиенально, в левом латеральном канале, малом тазу), клинко-лабораторные признаки внутрибрюшного кровотечения (снижение уровня гемоглобина на 30 г/л; гипотония, тахикардия). Установлен диагноз «разрыв селезенки. Гемоперитонеум». Выполнена лапаротомия, интраоперационно выявлен двухмоментный разрыв селезенки AAST III степени. Выполнены спленэктомия, санация брюшной полости. Послеоперационный период протекал гладко. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Осложнений рентгенэндоваскулярных вмешательств не отмечено. Случаев инфицирования гематом не наблю-

Таблица 1. Средние показатели общего анализа крови при поступлении

Лейкоциты, $10^9/л$	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Тромбоциты, $10^9/л$
$11,8 \pm 3,4$	$3,7 \pm 1,1$	$109 \pm 29,6$	$32,9 \pm 9,2$	$204 \pm 107,9$

дилось. Рецидив кровотечения зафиксирован в 1 (7,1%) случае.

Один (7,1%) летальный исход отмечен у пациента 70 лет с закрытой травмой живота, подкапсульной гематомой селезенки размерами $19,6 \times 15,5 \times 17$ см с коморбидной патологией. В анамнезе пациента – ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет 2-го типа инсулинзависимый, морбидное ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром Пиквика, аневризма брюшного отдела аорты. Пациенту выполнена успешная эмболизация селезеночной артерии, однако на 3-и сутки после операции отмечена отрицательная динамика в состоянии. При дообследовании выявлен повторный обширный острый инфаркт миокарда, что явилось причиной летального исхода на 3-и сутки госпитализации.

Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре составила $11,5 \pm 8,0$ дня.

Представлено клиническое наблюдение лечения пациентки с закрытой травмой живота.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 38 лет, поступила в приемное отделение в апреле 2024 г. с жалобами на боль в верхних отделах живота, слабость, тошноту. Из анамнеза известно, что больная за 7 дней до поступления упала дома, ударилась правым боком. При клиническом осмотре: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, цвет кожных покровов бледно-розовый; частота дыхательных движений 18 в минуту, ритм дыхания регулярный, дыхание самостоятельное, везикулярное, SpO_2 97%. Систолическое давление – 120 мм рт. ст., диастолическое давление – 70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 90 уд/мин; пульс умеренного наполнения. Язык сухой, размер живота увеличен; живот вздут, при пальпации плотный, напряженный, болезненный справа. Симптомы раздражения брюшины положительные. Мочиспускание не нарушено.

В лабораторных анализах при поступлении:

- общий анализ крови: лейкоциты – $10,55 \times 10^9/л$, эритроциты – $2,73 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 95,9 г/л, тромбоциты – $275,90 \times 10^9/л$, гематокрит – 25,6%;
- биохимический анализ крови: билирубин общий – 29,02 мкмоль/л, билирубин прямой – 24,12 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа – 412,28 ЕД/л, γ -глутамилтрансфераза – 688,52 ЕД/л, α -амилаза – 30,48 ЕД/л, аланинаминотрансфераза – 34,79 ЕД/л, щелочная фосфатаза – 290,63 ЕД/л, глюкоза – 5,55 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 73,38 ЕД/л, мочевины – 3,49 ммоль/л, креатинин – 45,31 мкмоль/л.

По данным УЗИ во всех отделах живота выявлена свободная жидкость: под диафрагмой справа – 1,8 см, у края печени – 3,2 см, под печенью – до 3,5 см, в латеральном канале справа и слева – 4,5–5,0 см, в малом тазу – до 8,0 см, содержимое анэхогенное с гиперэхогенными линейными включениями (фибрин).

При КТ ОБП с внутривенным контрастированием поддиафрагмально, подпеченочно, межпеченочно и в латеральных каналах наблюдалась свободная жидкость. Печень увеличена в размерах: $233 \times 179 \times 210$ мм. Контуры четкие, ровные. Плотность паренхимы – 15 едН. В S_{VI} печени при контрастном усилении визуализируется гиповаскулярное образование плотностью жидкости (24 едН) разме-

рами 17×22 мм. При контрастном усилении определяется экстравазация из бассейна правой печеночной артерии. Структуры ворот печени дифференцированы (рис. 1).

Пациентка осмотрена ответственным дежурным хирургом. Установлен диагноз: «закрытая травма живота. Гематома S_{VI} печени. Гемоперитонеум», принято решение о выполнении симультантной операции – рентгенэндоваскулярной эмболизации и санационной видеолaparоскопии (рис. 2).

В гибридной операционной I этапом пунктирована и катетеризована правая плечевая артерия, выполнена целиакография: отмечается гиперваскуляризация дистального русла и аневризма диаметром до 2 мм ветви 4-го порядка правой печеночной артерии с признаками артериовенозного сброса, общая, левая, правая печеночные, левая и правая желудочные, селезеночная, диафрагмальные артерии проходимы. Диагностический катетер селективно установлен в правой печеночной артерии. При помощи микрокатетера 0,018" и проводника 0,014" в целевую артерию суперселективно проведена и установлена эмболизационная спираль VortX Diamond-18 3×3,3 мм.

На контрольных ангиограммах: правая печеночная артерия – целевая ветвь 4-го порядка не контрастируется, эффект эмболизации достигнут, отмечается неокклюзирующий спазм в ветви 2-го порядка; общая и левая печеночные артерии, селезеночная, левая и правая желудочные, диафрагмальные артерии проходимы; диссекции и экстравазации в местах вмешательства отсутствуют.

Вторым этапом выполнена видеолaparоскопия. При ревизии в брюшной полости во всех отделах выявлено около 1000 мл измененной крови. Выполнена аспирация. При дальнейшей ревизии в брюшной полости выявлены множественные наложения фибрина – удалены, брюшная полость промыта 2500 мл стерильного физиологического раствора до чистых вод. Подтекания крови из паренхимы печени не выявлено. Гемостаз, достигнутый эндоваскулярной эмболизацией, постоятен. В малый таз и подпеченочно установлены силиконовые двухпросветные дренажи диаметром 1,0 см.

В послеоперационном периоде пациентка находилась в отделении реанимации в связи с развитием смешанного поражения головного мозга до энцефалопатии с преходящими эпизодами помрачения сознания. Осложнений после операции не отмечалось. На 7-е сутки после операции пациентка выписана в стабильном состоянии на амбулаторное лечение.

Заключение

Селективная рентгенэндоваскулярная эмболизация эффективна у гемодинамически стабильных пациентов. Применение рентгенэндоваскулярной эмболизации позволило избежать традиционных хирургических вмешательств (лапаротомии) в 20,6% наблюдений. Внедрение рентгенэндоваскулярного гемостаза является одним из приоритетных направлений при лечении пациентов с закрытой травмой живота.

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. Пациентка подписала 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.

Источник финансирования. Научный проект, финансируемый АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» путем предоставления гранта №2212-16/22 от 25.03.2022 на тему «Дифференцированный подход к лечению пострадавших с абдоминальной травмой».

Funding source. A scientific project funded by the ANO "Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare" by providing grant No. 2212-16/22 dated 25.03.2022 on the topic "A differentiated approach to the treatment of victims with abdominal trauma".

Литература/References

- Li M, Yan Y, Wang C, Tu H. Hospital mortality of blunt abdominal aortic injury (BAAI): a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg.* 2023;18(1):26. DOI:10.1186/s13017-023-00492
- MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med.* 2006;354(4):366-78. DOI:10.1056/NEJMs052049
- Pape HC, Halvachizadeh S, Leenen L, et al. Timing of major fracture care in polytrauma patients – An update on principles, parameters and strategies for 2020. *Injury.* 2019;50(10):1656-70. DOI:10.1016/j.injury.2019.09.021
- Luo J, Chen D, Tang L, et al. Multifactorial Shock: A Neglected Situation in Polytrauma Patients. *J Clin Med.* 2022;11(22):6829. DOI:10.3390/jcm11226829
- van Ditschuijzen JC, Rojer LA, van Lieshout EMM, et al. Evaluating associations between level of trauma care and outcomes of patients with specific severe injuries: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;94(6):877-92. DOI:10.1097/TA.0000000000003890
- Crichton JCI, Naidoo K, Yet B, et al. The role of splenic angioembolization as an adjunct to nonoperative management of blunt splenic injuries: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83(5):934-43. DOI:10.1097/TA.0000000000001649
- Arvieux C, Frandon J, Tidadini F, et al.; Splenic Arterial Embolization to Avoid Splenectomy (SPLASH) Study Group. Effect of prophylactic embolization on patients with blunt trauma at high risk of splenectomy: A randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2020;155(12):1102-11. DOI:10.1001/jamasurg.2020.3672
- Fodor M, Primavesi F, Morell-Hofert D, et al. Non-operative management of blunt hepatic and splenic injury: A time-trend and outcome analysis over a period of 17 years. *World J Emerg Surg.* 2019;14:29. DOI:10.1186/s13017-019-0249-y
- Brahmbhatt AN, Ghobryal B, Wang P, et al. Evaluation of Splenic Artery Embolization Technique for Blunt Trauma. *J Emerg Trauma Shock.* 2021;14(3):148-52. DOI:10.4103/JETS.JETS_64_20
- Kwon H, Bae M, Jeon CH, et al. Volume preservation of a shattered kidney after blunt trauma by superselective renal artery embolization. *Diagn Interv Radiol.* 2022;28(1):72-8. DOI:10.5152/dir.2021.21711

Статья поступила в редакцию /

The article received:

28.06.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Паранеопластический лимбический энцефалит при мелкоклеточном раке легких: клинический случай

Н.А. Огнерубов^{✉1}, О.О. Мирсалимова², М.А. Земур³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²Федеральная сеть центров ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи», Москва, Россия;

³Онкорadiологический центр «ПЭТ-Технолоджи», Подольск, Россия

Аннотация

Паранеопластический лимбический энцефалит (ПЛЭ) является редким аутоиммунным неврологическим синдромом, обусловленным избирательным поражением лимбической системы с развитием нейропсихиатрических симптомов и когнитивных нарушений, ассоциирован со злокачественной опухолью. Мы наблюдали ПЛЭ у больного с мелкоклеточным раком легкого (МКРЛ). Пациент Б. обратился с жалобами на сильную слабость, приступы головной боли, раздражительность, снижение памяти, судороги в мышцах конечностей на протяжении 2 мес. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием обнаружены признаки ЛЭ. В сыворотке крови выявлены антинейрональные антитела: анти-Nu, анти-CV2, анти-Ma2, анти-амфифизин. В ликворе обнаружены анти-Nu, лимфоцитоз 88% и повышение белка до 0,6 г/л. Пациент консультирован неврологом, диагностирован ПЛЭ. Лечение не проводилось. Через 2 мес. большой отметил значительное ухудшение. Нарушение памяти прогрессировало, судорожные припадки с кратковременной потерей сознания участились, стал агрессивным, замкнутым. Произведена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой. Отмечалась гиперэкспрессия радиофармпрепарата в медиальных отделах левой височной доли на ограниченном участке. В верхней доле правого легкого выявлена опухоль. Сделана бронхоскопия с биопсией. При гистологическом исследовании – МКРЛ. Клинический диагноз «Мелкоклеточный рак правого легкого стадия IIb cT2bN1M0. ПЛЭ». Назначена цитотоксическая и иммунотерапия. Случай свидетельствует, что ПЛЭ является редким неврологическим синдромом, связанным в большинстве случаев с МКРЛ, как правило, на ранних стадиях опухолевого процесса. Нейропсихиатрические и когнитивные нарушения и судороги являются преобладающими в клинической практике. Нейровизуализация ПЛЭ осуществляется на магнитно-резонансной томографии с контрастированием и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой, последняя является методом выбора. Аутоиммунный (паранеопластический) характер процесса подтверждается наличием антинейрональных антител в сыворотке крови и ликворе.

Ключевые слова: рак легких, мелкоклеточный рак легких, паранеопластический лимбический энцефалит, клиника, диагностика, МРТ, ПЭТ/КТ

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Мирсалимова О.О., Земур М.А. Паранеопластический лимбический энцефалит при мелкоклеточном раке легких: клинический случай. *Consilium Medicum*. 2024;26(12):879–885. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203050

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Рак легких в структуре заболеваемости и смертности в мире, по данным GLOBOCAN (2022 г.), занимает 1-е место, составляя 2 480 675 новых случаев и 1 817 469 смертей. В Российской Федерации на долю рака легкого приходится 3-е место по заболеваемости и 1-е по смертности – 70 362 и 51 887 больных соответственно [1].

Паранеопластический лимбический энцефалит (ПЛЭ) – редкий аутоиммунный неврологический синдром, ассоциированный с раком, характеризующийся аутоиммунным воспалением с избирательным поражением лимбической структуры мозга, включая медиальные отделы височных долей, гиппокамп, миндалин, тело, опоясывающую извилину и гипоталамус [2, 3].

В настоящее время в клинической практике аутоиммунный энцефалит становится все более распространенным заболеванием [4, 5].

ПЛЭ с неврологическим синдромом встречается менее чем у 1 из 10 тыс. пациентов с диагнозом «злокачественное новообразование» [6]. Он является редкой формой неврологического синдрома, обусловленного развитием первичной злокачественной опухоли [3]. При этом у 60% больных

неврологические симптомы развиваются до выявления опухоли, поэтому незнание этих симптомов или пренебрежение ими, безусловно, удлиняют диагностический этап, оказывая отрицательное влияние на течение и прогноз заболевания [7].

Впервые термин «лимбический энцефалит» (ЛЭ) предложили в 1968 г. J. Corsellis и соавт., которые высказали гипотезу, что это заболевание не является метастатическим осложнением злокачественной опухоли [8]. В англоязычной литературе к 2000 г. описано 137 случаев ПЛЭ, из которых 32 подтверждены на аутопсии [9].

Принято считать, что ЛЭ ассоциирован с опухолями любой локализации, наиболее часто с мелкоклеточным раком легкого – МКРЛ (50–80%), семиномой (15–20%), а также с раком молочных желез (8%), болезнью Ходжкина, опухолями желудочно-кишечного тракта и раком яичника [9–11].

Патогенез этого заболевания остается неясным. Основу паранеопластического поражения нервной системы составляют иммунологические процессы в связи с наличием на поверхности опухолевой клетки перекрестных антигенов с нейронами и мышечными клетками. Эти антигены сенсибилизируют Т- и В-лимфоциты, которые могут по-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, д-р юрид. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; SPIN-код: 3576-3592

Мирсалимова Ольга Олеговна – врач-радиолог, рентгенолог Федеральной сети центров ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»

Земур Михаил Александрович – врач-рентгенолог Онкорadiологического центра «ПЭТ-Технолоджи»

[✉]**Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), D. Sci. (Law), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Olga O. Mirsalimova – radiologist, Federal Network of Nuclear Medicine Centers “PET-Technology”. ORCID: 0009-0007-8600-7586

Mikhail A. Zemur – radiologist, PET-Technology Oncoradiology Center. ORCID: 0009-0003-6492-7008

Paraneoplastic limbic encephalitis in a patient with small cell lung cancer.

Case report

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Olga O. Mirsalimova², Mikhail A. Zemur³

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

²Federal Network of Nuclear Medicine Centers "PET-Technology", Moscow, Russia;

³PET-Technology Oncoradiology Center, Podolsk, Russia

Abstract

Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) is a rare autoimmune neurological syndrome caused by selective involvement of the limbic system with the development of neuropsychiatric symptoms and cognitive impairment. PLE is associated with malignancies. We observed PLE in a patient with small cell lung cancer (SCLC). Patient B. complained of severe weakness, headache attacks, irritability, memory loss, and cramps in the muscles of the limbs for 2 months. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain showed signs of PLE. Anti-neuronal antibodies were detected in the blood serum: anti-Hu, anti-CV2 and anti-Ma2, anti-amphiphysin. In the cerebrospinal fluid, anti-Hu antibodies, lymphocytosis of 88%, and increased protein of 0.6 g/L were found. The patient was consulted by a neurologist and diagnosed with PLE. No treatment was administered. After 2 months, the patient reported a significant deterioration. Memory impairment progressed, convulsive seizures with short-term loss of consciousness became more frequent, and the patient became aggressive and withdrawn. Positron emission tomography combined with computed tomography with 18F-fluorodeoxyglucose was performed. There was an excessive radiopharmaceutical uptake in a limited area of the medial parts of the left temporal lobe. A tumor was detected in the upper lobe of the right lung. A bronchoscopy with biopsy was performed. Histological examination showed SCLC. Clinical diagnosis: SCLC of the right lung, stage IIb cT2bN1M0; PLE. Cytotoxic and immunotherapy were administered. The case shows that PLE is a rare neurological syndrome associated in most cases with SCLC, usually in the early stages of the malignancy. Neuropsychiatric and cognitive disorders and seizures are predominant in clinical presentation. PLE neuroimaging is performed using contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography combined with computed tomography with 18F-fluorodeoxyglucose, the latter being the method of choice. The presence of antineuronal antibodies in serum and cerebrospinal fluid confirms the autoimmune (paraneoplastic) nature of the process.

Keywords: lung cancer, small cell lung cancer, paraneoplastic limbic encephalitis, clinical presentation, diagnosis, MRI, PET/CT

For citation: Ognerubov NA, Mirsalimova OO, Zemur MA. Paraneoplastic limbic encephalitis in a patient with small cell lung cancer. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(12):879–885. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203050

вреждать клетки центральной и периферической нервной системы и индуцировать выработку онконейральных аутоантител [12]. При этом установлена связь паранеопластических неврологических синдромов с определенным типом онконейрональных антител к различным тканеспецифическим и опухолеспецифическим антигенам, включая анти-Hu, анти-Ma2, анти-CV, анти-Ri и анти-амфифинин [13, 14].

Антинейрональные антитела часто обнаруживают в крови больного еще до выявления опухоли, поэтому их можно использовать для ранней диагностики злокачественных новообразований.

Существует более 30 видов антинейрональных антител. Некоторые из них хорошо изучены, выявлена их строгая специфичность и связь с определенными видами злокачественных опухолей. Их делят на 2 группы [15].

Антитела 1-й группы направлены на внутриклеточные нейрональные антигены, включая классические, и связаны с наличием злокачественной опухоли [16].

Классический ПЛЭ чаще всего ассоциирован с онконейральными антителами, направленными на внутриклеточные антигены, такие как анти-Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2 и анти-амфифинин [17]. В связи с этим патогенетический механизм повреждения тканей опосредован цитотоксическими аутоиммунными Т-клетками [18].

Антитела, направленные на внутриклеточные антигены, чаще выявляются при скрытых вариантах злокачественных новообразований, по сравнению с антителами против антигенов клеточной поверхности и синаптических антигенов. Выявление данного типа антител (анти-Hu) в 95% случаев свидетельствует о наличии паранеопластического процесса, даже еще до выявления первичной опухоли [18, 19].

Представители 2-й группы нейрональных антител нацелены на антигены клеточной поверхности и синаптические антигены. К ним относятся антитела против NMDAR, CASPR2 и других рецепторов. Они с меньшей вероятностью связаны с наличием злокачественной опухоли [20], поэтому патогенетический механизм развития аутоиммунного энцефалита опосредуется В-клетками [18].

Несмотря на представленный патогенез, в литературе имеются указания на отсутствие онконейральных антител у пациентов с ПЛЭ [9].

Ряд авторов считают, что ЛЭ возникает, как правило, на ранней стадии опухоли, поэтому клинический дебют его может способствовать ранней диагностике первичной опухоли с выработкой оптимальной тактики лечения [6].

Клиническая картина ПЛЭ изменчива. Она зависит от типа онконейральных антител и пораженных областей головного мозга. Обычно начало ЛЭ подострое, с развитием различных нейропсихиатрических и неврологических симптомов, таких как изменение личности, маниакальные и депрессивные эпизоды, нарушение памяти, галлюцинации, а также снижение когнитивных способностей, изменение уровня сознания [21]. Появление приступов эпилепсии свидетельствует о вовлечении медиальных отделов височной доли головного мозга [22].

F. Graus и соавт. в 2001 г. опубликовали результаты анализа ПЛЭ, ассоциированного с антителами к Hu-антигену, у 200 пациентов. Средний возраст больных составил 63 года с преобладанием лиц мужского пола (75%). Основными неврологическими симптомами были сенсорная нейропатия (54% больных) и мозжечковая атаксия (10% случаев). Первичная опухоль выявлена у 83% больных. При этом МКРЛ диагностирован у 74% пациентов. ЛЭ предшествовал выявлению первичной опухоли у 71% пациентов с задержкой диагностики в течение 6,5–7 мес. Авторы пришли к выводу, что если опухоль экспрессирует антиген Hu, то дальнейшее исследование сосуществующего МКРЛ не целесообразно [23].

K. Shen и соавт. (2018 г.) приводят данные по исследованию клинических особенностей, а также ответов на терапию и прогнозы у 16 больных ПЛЭ на фоне МКРЛ. Они отмечали нарушение сознания, дезориентацию и судороги. У 13 пациентов выявлены онконейральные антитела в сыворотке крови, в том числе анти-Hu и GABA_BR. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ), наблюдалась аномальная метаболическая активность в височной доле. Применение иммунотерапии сопровождалось улучшением клинических проявлений в

4 случаях при наличии антител к GABA_BR. Общий уровень ответа составил 75%, а 2-летняя общая выживаемость – 74,7% [2].

Диагноз ПЛЭ ставится в совокупной последовательности, включая оценку клинических симптомов с преобладанием нейропсихиатрических проявлений, когнитивных нарушений и судорог, с последующей нейровизуализацией с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ.

При МРТ головного мозга в режиме T2-FLAIR выявляется гиперинтенсивность магнитно-резонансного (MP)-сигнала в медиальных отделах височных долей или других анатомических образований лимбической системы. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ демонстрирует также гиперметаболические очаги в указанных отделах [24].

Паранеопластическая этиология, в том числе и при ЛЭ, может быть признана при обнаружении онконейрональных антител в сыворотке крови или спинномозговой жидкости или при идентификации первичной опухоли [25, 26].

При аутопсии пациентов с ПЛЭ выявляются множественные очаги микроразмягчения в коре головного мозга как в лимбических областях, так и за их пределами. При микроскопическом исследовании определяется лимфоцитарная инфильтрация в тканях и сосудах, с наличием признаков воспаления с преобладанием Т-клеток и потерей нейронов [27, 28].

Терапевтические опции включают иммунотерапию, цитотоксическую терапию и стероиды [13]. Комбинация противоопухолевой терапии с иммунотерапией с целью купирования неврологических симптомов является более эффективной по сравнению с иммунотерапией [9].

Мы наблюдали пациента с ПЛЭ, ассоциированным с МКРЛ.

Цель работы – представить случай ПЛЭ у больного МКРЛ.

Клинический случай

Пациент Б. 56 лет обратился с жалобами на приступы головных болей и головокружение, сильную слабость, чувство страха, нарушение памяти, потерю интереса к жизни, отмечал судороги мышц в области конечностей. Начало заболевания подострое, в течение 3 дней наблюдалась субфебрильная температура. Симптомы нарастали, появилась раздражительность и снижение физической активности. Со слов родственников, в последнее время стал замкнутым, менее активным, трудно запоминает текущие события. Считает себя больным на протяжении 2 мес. Проводилась симптоматическая терапия под контролем врача-терапевта. Без эффекта.

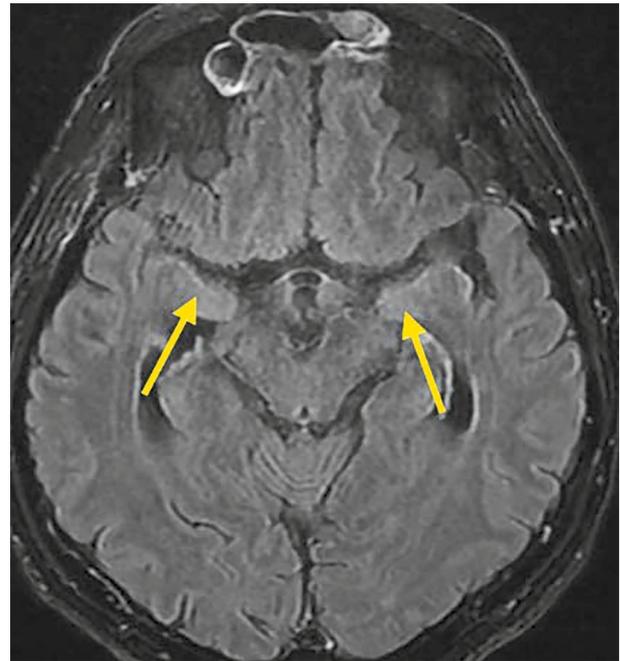
Из анамнеза известно, что пациент курит на протяжении 32 лет, до 15 сигарет в день. Осмотрен неврологом. При обследовании – сознание ясное. Ориентирован в пространстве и времени. Координация движений не нарушена. Отмечает нарушения сна и бодрствования. Походка устойчивая. При осмотре мышц конечностей фасцикулярных подергиваний не выявлено. Двигательная активность несколько снижена. Судорожных припадков на момент осмотра нет. Сухожильные рефлексы сохранены, патологических рефлексов на руках и ногах нет.

Мышление замедленное, речь вязкая, излишне детализированная. Абстрактное мышление нарушено. Интеллект больного незначительно снижен. Внимание с небольшими нарушениями. Прослеживается снижение кратковременной памяти.

В эмоциональной сфере пациент отмечает беспричинные перемены настроения с хорошего на пониженное, с всплесками негативных эмоций. При плохом настроении больной чувствует тревогу и тоску.

Для исключения патологии головного мозга выполнено МРТ-исследование суб- и супратенториальных структур

Рис. 1. Пациент Б., 56 лет. МРТ головного мозга с контрастированием. T2-FLAIR – аксиальный срез. Определяется гиперинтенсивный MP-сигнал от медиальных отделов височных долей (желтая стрелка).



головного мозга в T1- и T2-взвешенных изображениях, режимах IR-, FLAIR- и DWI в сагиттальной, коронарной и аксиальной проекциях с контрастированием. Срединные структуры не смещены, III и IV желудочки не расширены. В медиальных отделах височных долей, более выражено в левой, в T2-FLAIR-режиме в аксиальной проекции определяются участки слабо гиперинтенсивного измененного MP-сигнала без четких границ. В белом веществе обоих полушарий, лобно-теменных отделах определяются немногочисленные перивентрикулярные очаги гиперинтенсивного сигнала на T2 в режиме FLAIR с нечеткими контурами до 6 мм.

Заключение: МР-картина изменений в медиальных отделах височных долей соответствует ЛЭ, необходимо исключить паранеопластическую природу (рис. 1).

Клинически и с учетом результатов МРТ головного мозга поставлен диагноз ЛЭ. По данным рентгенографии органов грудной клетки очаговой патологии не выявлено.

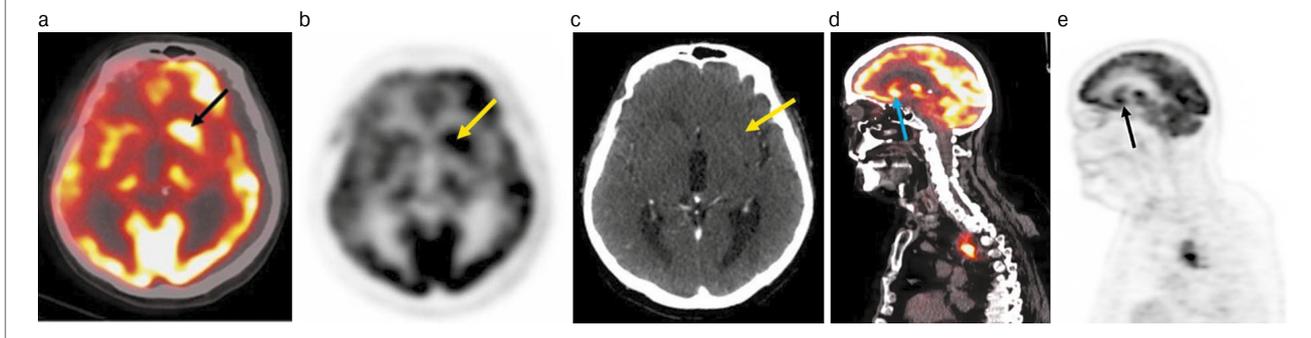
Для подтверждения паранеопластического варианта ЛЭ сделан анализ сыворотки крови, в результате определяли онконейрональные антитела анти-Hu, анти-Yo, анти-CV2, анти-Ma2, анти-Ri и анти-амфилизин. При этом концентрация антител к Hu показала высокое содержание (3+), к CV2 и Ma2 – среднее содержание (2+), к амфилизину – низкое содержание. Антитела анти-Yo и анти-Ri отсутствовали.

Провели люмбальную пункцию с последующим клиническим и цитологическим анализом спинномозговой жидкости. Выявлен лимфоцитоз – 88%, концентрация белка несколько повышена – 0,6 г/л, злокачественные клетки не обнаружены. Уровень антинейрональных антител анти-Hu расценен как средний. При биохимическом исследовании крови выявлена гипонатриемия – 130 ммоль/л.

На основании изложенного поставлен диагноз ПЛЭ. От предложенного дообследования с целью идентификации первичного очага больной категорически отказался. Рекомендовано лечение у невролога по месту жительства.

Пациент вернулся через 2 мес из-за значительного ухудшения состояния. Судороги мышц конечностей и туловища стали более частыми, периодически с кратковременной

Рис. 2. Пациент Б., 56 лет. ПЭТ/КТ головного мозга с 18F-ФДГ: а – аксиальная проекция ПЭТ/КТ-исследования; б – аксиальная проекция максимальной интенсивности (MIP); с – аксиальная проекция КТ-исследования; д – сагиттальная проекция ПЭТ/КТ-исследования; е – сагиттальная проекция MIP. Во всех проекциях отмечается гиперфиксация 18F-ФДГ в медиальных отделах левой височной доли размерами 14×18 мм (маркирована стрелками).



потерей сознания. Появились ощущение «ползание мурашек», покалывание, онемение в пальцах правой кисти, которые расценены как проявления сенсорной нейропатии. Со слов близких, стал агрессивным, эмоционально неустойчивым. Потеря памяти прогрессирует, особенно на текущие события, появились эпизоды галлюцинаций. Принимает Тегретол.

Учитывая отрицательную клиническую динамику и результаты предыдущих методов обследования, с целью подтверждения ранее поставленного диагноза ПЛЭ проведена оценка метаболизма головного мозга и выявление первичного опухолевого очага с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. По результатам исследования в медиальных отделах левой височной доли отмечается гиперфиксация радиофармпрепарата – РФП (рис. 2).

По данным ПЭТ/КТ в верхней доле правого легкого имеется объемное образование с лучистыми контурами, с наличием участков некроза в центральных отделах, размером 47×30 мм с гиперфиксацией РФП, а величина стандартизированного коэффициента максимального накопления составила 13,29. Опухоль распространяется в средостение с частичной обтурацией S₁ бронха. Определяются одиночные верхнемедиастинальные лимфоузлы справа с метаболической активностью SUV_{max} до 2,07. Диагностирована опухоль правого легкого неопластического характера с вовлечением в специфический процесс лимфоузлов средостения (рис. 3).

С целью морфологической верификации произведена бронхоскопия с биопсией. При гистологическом исследовании выявлен МКРЛ. Таким образом, с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ идентифицирована первичная опухоль правого легкого. Окончательный диагноз «МКР правого легкого, клиническая стадия IIb cT2bN1M0. ПЛЭ».

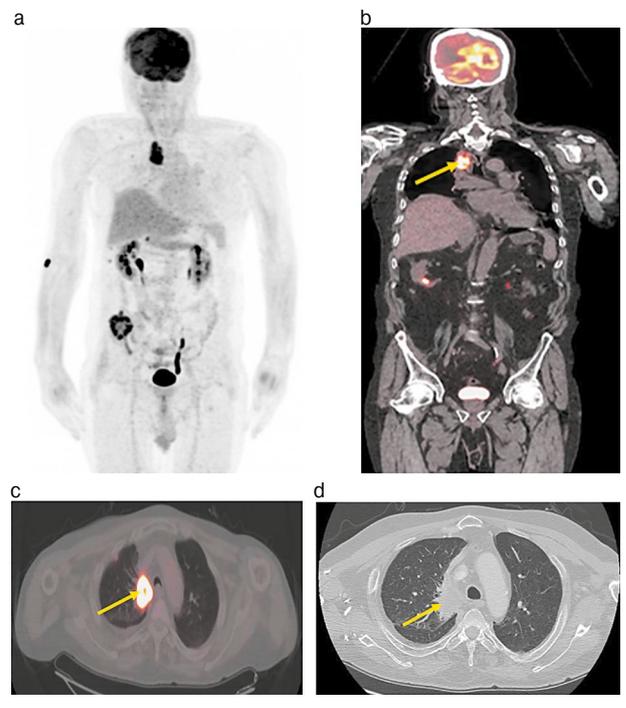
Клинический случай демонстрирует развитие ПЛЭ, ассоциированного с антителами к внутриклеточным антигенам анти-Hu, анти-CV2, анти-Ma2 и анти-амфифизин, у больного МКРЛ. Латентный период с момента дебюта нейропсихиатрических симптомов до выявления первичного опухолевого процесса составил 120 дней. Учитывая распространенность опухолевого процесса, а также вариант гистологического строения, пациенту назначена цитотоксическая терапия в комбинации с иммунотерапией.

Диагностика ПЛЭ должна учитывать прежде всего клинические проявления, характерные для поражения лимбической системы, с последующим применением методов нейровизуализации, среди которых ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является альтернативной. При этом обязательно определять антинейрональные антитела в сыворотке крови и спинномозговой жидкости.

Обсуждение

Паранеопластические неврологические синдромы, обусловленные наличием первичной опухоли, являются ред-

Рис. 3. Пациент Б., 56 лет: а – MIP-проекция ПЭТ; б – коронарная проекция ПЭТ-исследования; с – аксиальная проекция ПЭТ-исследования; д – аксиальная проекция КТ-исследования. В правом легком в верхней доле парамедиастинально определяется опухоль с лучистыми контурами, размером 47×30 мм, с повышенным метаболизмом 18F-ФДГ, SUV_{max} 13,29. Опухоль распространяется в средостение с неполной обтурацией S₁ бронха.



ким клиническим проявлением и встречаются менее чем у 1% пациентов со злокачественными новообразованиями. Причины их развития, а также неврологическая симптоматика обусловлены аутоиммунной реакцией антител против онконейрональных антигенов [3, 17].

ПЛЭ вызывает выраженную неврологическую дисфункцию и предшествует постановке диагноза МКРЛ более чем у 70% пациентов. Чаще всего наблюдаются когнитивные нарушения, изменения личности, кратковременная потеря сознания и судороги [5, 9]. Это делает выявление неврологической симптоматики значимой для ранней диагностики злокачественных новообразований [11].

Первыми критерии диагностики ПЛЭ предложили J. Dalmau и M. Rosenfeld (2008 г.). Согласно им, неврологические или психоневрологические симптомы должны иметь подострый характер. Клинический дебют проявлений опережает диагностику первичного опухолевого очага

вплоть до 4 лет, но чаще – от 3 до 5 мес. Кроме того, клиническая картина должна исключать проявление других осложнений рака, таких как метастазы в головной мозг.

Наряду с этим диагностические критерии должны включать хотя бы одно из следующих условий:

- изменения в ликворе воспалительного характера, лимфоцитарный плеоцитоз, а также умеренное повышение белка более 150 г/л, повышение уровня иммуноглобулинов класса G;
- одностороннее или двустороннее поражение височной доли головного мозга по данным МРТ в виде гиперинтенсивных сигналов на T2-FLAIR-режимах сканирования;
- наличие фокальной медленноволновой или эпилептиформной активности в одной или обеих височных долях головного мозга при электроэнцефалографии (ЭЭГ) [29].

Однако в литературе имеются сообщения об отсутствии указанных изменений на ЭЭГ и МРТ [30].

S. Gultekin и соавт. (2000 г.) предложили свои критерии для постановки диагноза ПЛЭ:

- клиническая картина должна соответствовать этому синдрому с характерными симптомами;
- интервал между началом неврологических симптомов и диагностикой опухоли должен быть менее 4 лет;
- исключение других нейроонкологических осложнений;
- необходимость включения минимум одного диагностического критерия [9].

Критерии паранеопластических неврологических синдромов, изложенные ранее, частично устарели. В 2021 г. группа экспертов разработала модифицированные диагностические критерии для клинической и исследовательской практики, которые содержат три основные части. В частности, паранеопластический неврологический синдром определяется как неврологические расстройства, которые:

- могут возникать при поражении любой части нервной системы, включая фенотипы высокого риска;
- связаны с раком;
- имеют иммунопосредованный патогенез, подтверждаемый присутствием специфических нейромаркеров [31].

В настоящее время предложены другие диагностические критерии, более адаптированные к клинической практике, применение которых значительно упрощает постановку диагноза [32].

Диагностика ПЛЭ основана на оценке клинических проявлений, методов нейровизуализации (МРТ, ПЭТ/КТ), анализе спинномозговой жидкости и ЭЭГ [33].

Клинические симптомы ЛЭ, как правило, включают: когнитивный дефицит, изменение личности, кратковременную потерю сознания, дефицит памяти и психиатрические расстройства [9].

Симптомы ПЛЭ при МКРЛ включают: нарушение краткосрочной памяти, судорожные припадки, психиатрические нарушения (галлюцинации, изменения личности), мозжечковую симптоматику, нарушение обоняния и вкуса, парезы [9].

По данным литературы, у пациентов часто наблюдаются проявления поражений нервной системы за пределами лимбической, в частности мозжечковая атаксия и периферическая нейропатия [34].

В описанном случае у пациента основными проявлениями ПЛЭ были нейropsychиатрические симптомы, судороги с кратковременной потерей сознания и когнитивные нарушения. Наряду с классическими лимбическими проявлениями у больного диагностирована сенсорная полинейропатия.

Клинические проявления неврологического и/или когнитивного дефицита при ПЛЭ появляются раньше диагностики первичной злокачественной опухоли, что, безусловно, поддерживает клиническую значимость и актуальность этого заболевания.

Методом нейровизуализации ПЛЭ является МРТ с контрастированием. При этом отмечается повышение интенсивности сигнала в медиальных отделах височной доли на T2-взвешенных изображениях. Эти проявления подтверждены результатами аутопсий. В 70–80% указанные очаговые изменения лучше визуализируются в режиме FLAIR-изображений [35], причем указанные изменения могут быть как двусторонними, так и односторонними.

Кроме того, МРТ позволяет исключить опухоли центральной нервной системы, которые могут привести к неврологическим симптомам.

По данным МРТ головного мозга в представленном случае в медиальных отделах височных долей с большей выраженностью слева в режиме T2-FLAIR определяется гиперинтенсивность МР-сигнала.

В литературе имеются сообщения о роли ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в диагностике ПЛЭ [7], причем результаты ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ головного мозга имеют более четкую связь с клинической картиной заболевания, тяжестью его течения и результатами лечения по сравнению с данными МРТ [36]. В связи с этим метаболическая нейровизуализация особенно выгодна для пациентов при отсутствии у них судорог в анамнезе и патологических проявлений по данным МРТ [16].

Некоторые авторы считают, что ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в режиме «все тело» следует проводить при отсутствии возможности выявить первичный опухолевый очаг или при технической невозможности взять биопсию [37]. Эта методика позволит визуализировать участки гиперметаболизма в медиальных отделах височных долей [38].

Оценка метаболической активности головного мозга и идентификация первичной опухоли в представленном наблюдении выполнена с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. В медиальных отделах левой височной области выявлена гиперфиксация РФП. Кроме того, в верхней доле правого легкого обнаружена опухоль с повышенным метаболизмом, SUV_{max} 13,29, с вовлечением лимфоузлов средостения.

ЭЭГ-исследования выявляют различные нарушения биоэлектрической активности в виде появления медленных или острых волн очагового или диффузного характера, редко в сочетании с эпилептической активностью [2].

В описанном случае при ЭЭГ отмечались острые волны в проекции височной доли. Диапазон латентного периода от начала клинического дебюта лимбических расстройств до выявления первичной опухоли колеблется от 1 до 47 мес, при медиане 6,5–7 мес [23]. По данным K. Shen и соавт. (2018 г.), этот период в среднем составляет 66 дней, при диапазоне от 18 до 234 дней. Опухоль чаще диагностируется на ограниченной стадии [2]. Это событие опережает диагностику первичного опухолевого процесса на 4–6 мес практически у 80% больных при наличии симптомов ПЛЭ [6].

В представленном нами случае у пациента длительность периода с момента появления первичных лимбических расстройств до постановки диагноза МКРЛ составила 120 дней.

Открытие и определение в сыворотке крови и спинномозговой жидкости онконейрональных антител против антигенов нейронов убедительно показали причинно-следственную связь между наличием антител и развитием паранеопластического синдрома. Основными внутриклеточными антителами, ассоциированными с развитием ПЛЭ при МКРЛ, являются анти-Hu, анти-Ma2, анти-CV2 и реже анти-амфифизин [39].

Вклад этих антител в клиническую симптоматику различен. Их обнаружение в сыворотке крови и ликворе может помочь в постановке диагноза 50–70% пациентов с ПЛЭ. В связи с этим паранеопластическая причина неврологического синдрома может быть установлена только при выявлении указанных антител или при обнаружении первичной опухоли [25].

Статус антител включен в новые критерии диагностики ПЛЭ. При этом наличие данных антител в сыворотке крови коррелирует с результатами МРТ головного мозга при постановке диагноза ЛЭ у 78–80% больных. Важно отметить, что приблизительно 60% пациентов на момент обследования не имели в анамнезе злокачественного новообразования и не состояли на диспансерном учете по этому поводу [32]. В настоящее время наличие антинейрональных антител является необходимым условием для постановки диагноза ПЛЭ.

В описанном случае у больного в сыворотке крови обнаружены анти-Нц, анти-CV2, анти-Ма2, анти-амфифизин, при отсутствии антител анти-Yo. В ликворе выявлены анти-Нц-антитела, умеренный лимфоцитоз – 88%, а уровень белка составил 0,6 г/л.

Определенные варианты злокачественных опухолей, таких как МКРЛ, более связаны с ПЛЭ. Однако данный синдром может наблюдаться и при солидных опухолях различного характера как при скрытых, так и при видимых опухолях [12].

В представленном наблюдении у пациента диагностирован ПЛЭ при МКРЛ, клиническая стадия Ib cT2bN1M0, ассоциированный с нейрональными антителами анти-Нц, анти-CV2, анти-Ма2 и анти-амфифизин. Учитывая распространенность опухолевого процесса, его гистологический вариант, пациенту назначена цитотоксическая и иммунотерапия.

Заключение

ПЛЭ – это редкий аутоиммунный неврологический синдром, наблюдаемый у больных МКРЛ. При наличии нейропсихиатрических симптомов у больных с подозрением на злокачественный опухолевый процесс необходимо исключить ПЛЭ.

Диагностика ПЛЭ осуществляется в совокупной последовательности, включающей оценку клинических проявлений, методы нейровизуализации с обязательным определением онконейрональных антител в сыворотке крови и ликворе.

Среди клинических проявлений данного синдрома чаще всего встречаются нейропсихиатрические симптомы, когнитивные расстройства и судороги с кратковременной потерей сознания.

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является методом выбора для диагностики ЛЭ и первичного опухолевого очага, его применение позволяет уточнить наличие и распространенность опухолевого процесса, что способствует выбору рациональной тактики лечения.

Клинически ПЛЭ связан с онконейрональными антителами против внутриклеточных антигенов – анти-Нц, анти-Ма2, анти-CV2 и анти-амфифизин. При подозрении на ПЛЭ следует проводить широкое тестирование на антинейрональные антитела в сыворотке крови и ликворе с целью максимизации показателей обнаружения.

Длительность латентного периода с начала клинического дебюта лимбических проявлений до выявления первичной опухоли в описанном случае составила 120 дней.

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.

Литература/References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>. Accessed: 11.10.2024.
2. Shen K, Xu Y, Guan H, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with lung cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):6792. DOI:10.1038/s41598-018-25294-y
3. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol*. 2006;33(3):270-98. DOI:10.1053/j.seminoncol.2006.03.008
4. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derio C. Autoimmune encephalitis. A review. *Rev Med Chil*. 2018;146(3):351-61 (in Spanish). DOI:10.4067/s0034-98872018000300351
5. Altabakhi IW, Babiker HM, Lui F. Paraneoplastic Limbic Encephalitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID: 30137808. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519523/> Accessed: 10.10.2024.
6. Said S, Cooper CJ, Reyna E, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis, an uncommon presentation of a common cancer: Case report and discussion. *Am J Case Rep*. 2013;14:391-4. DOI:10.12659/AJCR.889560
7. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005;128(Pt. 8):1764-77. DOI:10.1093/brain/awh526
8. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain*. 1968;91(3):481-96. DOI:10.1093/brain/91.3.481
9. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(Pt. 7):1481-94. DOI:10.1093/brain/123.7.1481
10. Rosenfeld MR, Dalmau J. Cancer and the Nervous System. Paraneoplastic Disorders of the Nervous System. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. *Neurology in clinical practice*. 5th ed. Butterworth-Heinemann, Elsevier, 2008; p.1405-15.
11. Торопина Г.Г., Яхно Н.Н., Воскресенская О.Н., и др. Лимбический энцефалит. Обзор литературы и клинические наблюдения. *Неврологический журнал*. 2013;18(3):11-21 [Toropina GG, Yakhno NN, Voskresenskaya ON, et al. Limbic encephalitis. Literature review and case reports. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2013;18(3):11-21 (in Russian)].
12. Inuzuka T. Paraneoplastic neurological syndrome—definition and history. *Brain Nerve*. 2010;62(4):301-8 (in Japanese).
13. Gozzard P, Woodhall M, Chapman C, et al. Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: A prospective study. *Neurology*. 2015;85(3):235-9. DOI:10.1212/WNL.0000000000001721
14. Scheid R, Honnorat J, Delmont E, et al. A new anti-neuronal antibody in a case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with breast cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:338-40.
15. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007;13(5):261-71. DOI:10.1097/NRL.0b013e31813e34a5
16. Dalmau J, Bataller L. Clinical and immunological diversity of limbic encephalitis: a model for paraneoplastic neurologic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2006;20:1319-35. DOI:10.1016/j.hoc.2006.09.011
17. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378(9):840-51. DOI:10.1056/NEJMra1708712
18. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2017;97(2):839-87. DOI:10.1152/physrev.00010.2016
19. Rees JH. Paraneoplastic syndromes: when to suspect, how to confirm, and how to manage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(Suppl. 2):ii43-50. DOI:10.1136/jnnp.2004.040378
20. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory

- investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10:63-74. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70253-2
21. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(1):93-108. DOI:10.1016/S2215-0366(19)30290-1. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2019;6(12):e31. DOI:10.1016/S2215-0366(19)30439-0
22. Nathoo N, Anderson D, Jirsch J. Extreme Delta Brush in Anti-NMDAR Encephalitis Correlates With Poor Functional Outcome and Death. *Front Neurol.* 2021;12:686521. DOI:10.3389/fneur.2021.686521
23. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain.* 2001;124(Pt. 6):1138-48. DOI:10.1093/brain/124.6.1138
24. Kelley BP, Patel SC, Marin HL, et al. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(6):1070-8. DOI:10.3174/ajnr.A5086
25. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(8):1135-40. DOI:10.1136/jnnp.2003.034447
26. Funaguchi N, Ohno Y, Endo J, et al. [Paraneoplastic neurological syndrome accompanied by severe central hypoventilation and expression of anti-Hu antibody in a patient with small cell lung cancer]. *Nihon Kokyukai Gakkai Zasshi.* 2008;46(4):314-8 [Article in Japanese].
27. Ando T, Goto Y, Mano K, et al. Paraneoplastic autoimmune encephalitis associated with pleomorphic lung carcinoma: An autopsy case report. *Neuropathology.* 2018. DOI:10.1111/neup.12477
28. Höftberger R, Lassmann H. Immune-mediated disorders. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:285-99. DOI:10.1016/B978-0-12-802395-2.00020-1
29. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):327-40. DOI:10.1016/S1474-4422(08)70060-7
30. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(11):1363-8. DOI:10.4065/78.11.1363
31. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1014. DOI:10.1212/NXI.0000000000001014
32. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Паранеопластический лимбический энцефалит в практике невролога и онколога. *Российский онкологический журнал.* 2013;(1):49-57 [Shnayder NA, Dmitrenko DV, Dykhno YuA, Ezhikova VV. Paraneoplastic limbic encephalitis in neurological and oncological practice. *Rossiiskii Onkologicheskii Zhurnal.* 2013;(1):49-57 (in Russian)].
33. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00401-9
34. Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update. *Neuro Oncol.* 2014;16(6):771-8. DOI:10.1093/neuonc/nou030
35. Urbach H, Soeder BM, Jeub M, et al. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology.* 2006;48(6):380-6. DOI:10.1007/s00234-006-0069-0
36. Heine J, Prüss H, Bartsch T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis – Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience.* 2015;309:68-83. DOI:10.1016/j.neuroscience.2015.05.037
37. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain.* 2004;127(Pt. 10):2331-8. DOI:10.1093/brain/awh247
38. Chanson JB, Diaconu M, Honnorat J, et al. PET follow-up in a case of anti-NMDAR encephalitis: arguments for cingulate limbic encephalitis. *Epileptic Disord.* 2012;14(1):90-3. DOI:10.1684/epd.2012.0486
39. Филиппов П.П. Паранеопластические антигены и ранняя диагностика рака. *Соросовский Образовательный Журнал.* 2000;6(9):25-30 [Philippov PP. Paraneoplastic antigens and early diagnostics of cancer. *Soros Educational Journal.* 2000;6(9): 25-30 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024

Редкий случай дыхательной недостаточности у пациентки с болезнью Рандю–Ослера–Вебера

В.И. Подзолков, А.Е. Покровская[✉], В.С. Иванова, К.Е. Крылова, П.В. Лучкина, Ф.Е. Мурзаханова, Д.Д. Герасимова, И.Д. Медведев

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

Аннотация

Клинический случай представляет интерес в связи со смещением вектора основных жалоб классического проявления болезни Рандю–Ослера–Вебера в виде носовых кровотечений и анемического синдрома в сторону синдрома выраженной дыхательной недостаточности, причиной которой является наличие артериовенозных мальформаций в легких. Обсуждается важность междисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с болезнью Рандю–Ослера–Вебера.

Ключевые слова: болезнь Рандю–Ослера–Вебера, наследственная геморрагическая телеангиоэктазия, артериовенозные мальформации, легочная артериальная гипертензия, бевацизумаб

Для цитирования: Подзолков В.И., Покровская А.Е., Иванова В.С., Крылова К.Е., Лучкина П.В., Мурзаханова Ф.Е., Герасимова Д.Д., Медведев И.Д. Редкий случай дыхательной недостаточности у пациентки с болезнью Рандю–Ослера–Вебера. Consilium Medicum. 2024;26(12):886–890. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203097

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

An unusual case of respiratory failure in a patient with Randu–Osler–Weber disease. Case report

Valery I. Podzolkov, Anna E. Pokrovskaya[✉], Victoria S. Ivanova, Kseniya E. Krylova, Polina V. Luchkina, Fatima E. Murzakhanova, Darya D. Gerasimova, Ivan D. Medvedev

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

Abstract

Clinical observation is of interest due to the shift in the vector of the main complaints of the classic manifestation of Randu–Osler–Weber disease in the form of epistaxis and anemia syndrome towards the syndrome of severe respiratory failure, the cause of which is the presence of arteriovenous malformations in the lungs. The importance of an interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of patients with Randu–Osler–Weber disease is discussed.

Keywords: Randu–Osler–Weber disease, hereditary hemorrhagic telangiectasia, arteriovenous malformations, pulmonary arterial hypertension, bevacizumab

For citation: Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Ivanova VS, Krylova KE, Luchkina PV, Murzakhanova FE, Gerasimova DD, Medvedev ID. An unusual case of respiratory failure in a patient with Randu–Osler–Weber disease. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(12):886–890. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203097

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Покровская Анна Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: pokrovskaya_a_e@staff.sechenov.ru

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Иванова Виктория Сергеевна – клин. ординатор каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Крылова Ксения Евгеньевна – клин. ординатор каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Лучкина Полина Владимировна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Мурзаханова Фатима Евгеньевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉]**Anna E. Pokrovskaya** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: pokrovskaya_a_e@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8875-9032

Valery I. Podzolkov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0758-5609

Victoria S. Ivanova – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0005-3548-357X

Kseniya E. Krylova – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0009-2485-9008

Polina V. Luchkina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0000-8260-2491

Fatima E. Murzakhanova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0004-2388-3384

Болезнь Рандю–Ослера–Вебера, или наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ), – заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, которое характеризуется сосудистыми дисплазиями с образованием телеангиэктазий на коже, слизистых оболочках, а также артериовенозными мальформациями (АВМ) во внутренних органах. Встречаемость составляет 1:5000–1:8000. Данная болезнь диагностируется во всех расовых группах и с одинаковой частотой поражает как мужчин, так и женщин [1, 2]. Вклад в изучение, описание заболевания, выявление семейного характера и патогенетических аспектов внесли французский врач Анри Рандю, канадский терапевт Вильям Ослер, немецкий врач Фредерик Вебер [3–5].

В основе НГТ лежат хромосомные мутации, которые приводят к нарушению в сигнальном пути трансформирующего фактора роста β , в результате чего нарушаются нормальный ангиогенез и механизмы регуляции клеток [6]. В литературе описано несколько генетических форм данного заболевания. При первом варианте (мутация гена эндоглина) [7, 8] чаще наблюдаются легочные АВМ, при втором (мутация гена *ACVRI*) отмечается поражение печени [5, 9–11]. В последнее время выделяют форму, детерминированную мутацией белка гена *SMAD4* [5, 10–12], которая проявляется типичной клинической картиной и симптомами ювенильного полипоза.

Ведущую роль в патогенезе заболевания играют анатомические и функциональные изменения сосудов, в результате поражения которых развиваются дегенерация и гипоплазия мышечного и эластического слоев. Кровоточивость обусловлена легкой ранимостью сосудистой стенки и высокой фибринолитической активностью крови [11].

Клинически НГТ проявляется рецидивирующими носовыми кровотечениями, телеангиэктазиями, а также симптомами, вызванными наличием АВМ во внутренних органах [13–15].

Согласно критериям Куразао диагноз НГТ может быть установлен клинически на основании выявления любых 3 из 4 критериев:

- 1) множественные телеангиэктазии на характерных участках: губах, ротовой полости, носу, ушных раковинах;
- 2) повторяющиеся, спонтанные кровотечения;
- 3) висцеральные поражения – телеангиэктазии в желудочно-кишечном, респираторном трактах (с кровотечениями или без), артериовенозные шунты в легких, печени, головном мозге (ГМ) и позвоноках;
- 4) семейный характер заболевания.

В соответствии с современными тенденциями лечение направлено на коррекцию ангиогенеза [16]. Доказана целесообразность назначения препаратов с антиангиогенным действием, которые применяют в онкологии. Бевацизумаб – препарат на основе рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител, который связывает рецепторы эндотелиальных клеток и является его конкурентным антагонистом. Доказана его эффективность в отношении уменьшения длительности и частоты эпизодов носовых кровотечений при НГТ [17–19].

Описание клинического случая

Пациентка М., 52 года, поступила в терапевтическое отделение УКБ №4 18 декабря 2023 г. с жалобами на об-

Рис. 1. Внешний вид пациентки: признаки выраженного акроцианоза, пальцы в виде «барабанных палочек» и ногти в виде «часовых стекол», телеангиэктазии на пальцах и языке.



щую слабость, одышку при незначительной физической нагрузке.

Наследственный анамнез: у отца – болезнь Рандю–Ослера–Вебера, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у матери – ГБ, у родной сестры – мальформации сосудов печени. У отца и сестры отмечаются частые носовые кровотечения. Гинекологический анамнез: 2 беременности, родоразрешение путем кесарева сечения, вторые роды осложнились маточным кровотечением с последующей гистерэктомией (2004 г.). В 2019 г. диагностирована бронхиальная астма (БА), ежедневно использует Симбикорт 160+4,5 мкг/доза/сут. Два года назад диагностирована ГБ 3-й степени, регулярно принимает Телпрес Плюс 12,5/40 мг по 1/2 таблетки утром, при самоконтроле артериальное давление находится в пределах целевых значений. Пациентка – врач-фтизиатр.

С детского возраста отмечает носовые кровотечения, продолжительность и интенсивность которых варьируются. Впервые перенесла ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии в 1992 г., тогда же выполнена ангиография сосудов ГМ, по результатам которой патологии не выявлено. Далее перенесла ОНМК в 1999, 2002 г. и в октябре 2023 г. В 2008 г. при обследовании перед операцией по поводу туберкулемы проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), на которой выявлены мальформации ветвей левой легочной артерии. Проведена ангиопульмонография и выполнена эмболизация этих АВМ. Тогда же поставлен диагноз НГТ. Госпитализирована с целью определения причины слабости, низкой толерантности к физической нагрузке, одышки.

При осмотре обращают на себя внимание акроцианоз, изменение пальцев, ногтей рук по типу «барабанных палочек», «часовых стекол», на коже и слизистой языка – телеангиэктазии (рис. 1).

Частота дыхательных движений – 20 в минуту, сатурация – 89%. При инсuffляции увлажненного кислорода со скоростью потока 5 л/мин сатурация составила 98%. При

Герасимова Дарья Дмитриевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Медведев Иван Дмитриевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

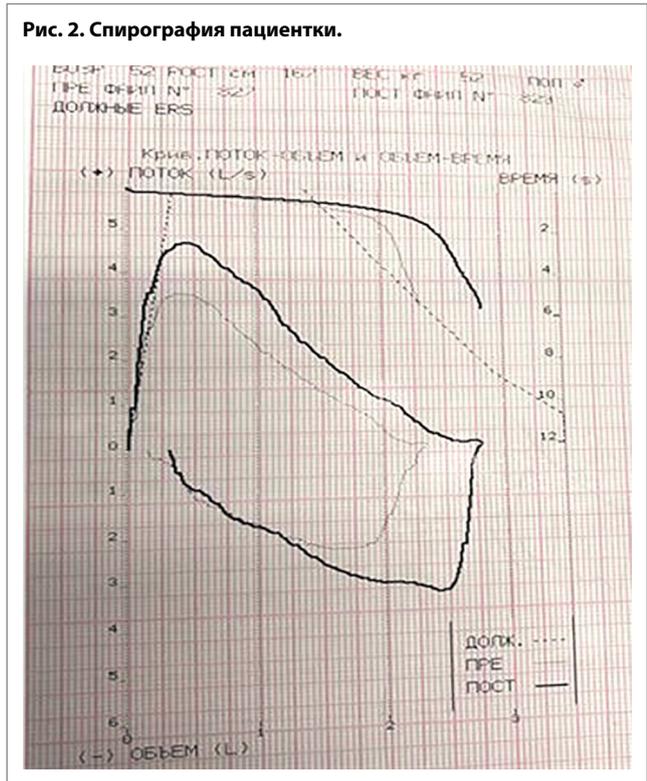
Darya D. Gerasimova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0004-7015-0829

Ivan D. Medvedev – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4210-2841

Таблица 1. Показатели спирографии пациентки

Показатель	Значение	% от нормы
ЖЕЛ, л	2,20	54
ФЖЕЛ, л	2,34	60
ОФВ ₁ , л	1,86	58
СОС 25–75%	1,75	47
Индекс Тиффно	84,5	108

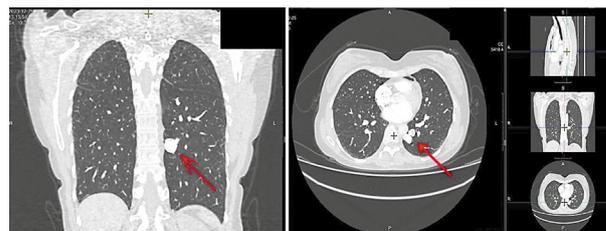
Примечание. СОС – средняя объемная скорость на промежутке 25–75% от ФЖЕЛ.



аускультации дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта не выявлено.

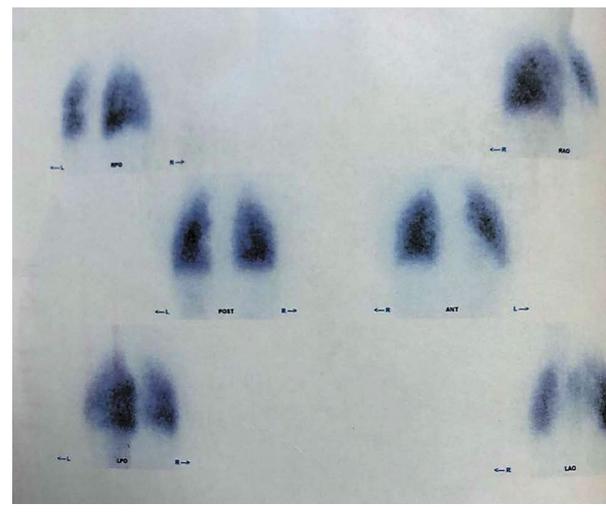
По данным лабораторных и инструментальных методов обследования в общем анализе крови выявлены: эритроциты – $5,2 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 163 г/л, гематокрит – 48%, другие показатели в норме. У пациентки вместо ожидаемого анемического синдрома обнаружено повышение уровня гемоглобина и гематокрита, что интерпретировано как следствие компенсаторной реакции организма на хроническую гипоксемию. В биохимическом анализе крови отмечены повышение уровня креатинина (109,9 мкмоль/л), снижение скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ 49,75 мл/мин/1,73 м²), а также повышение уровня общего билирубина (35,5 мкмоль/л) за счет непрямой фракции (32 мкмоль/л). D-димер (маркер тромбообразования) – 0,33 мкг/мл (норма – <0,5). Электрокардиография: без отклонений. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) камеры сердца не расширены, зоны нарушения локальной сократимости не выявлены, наблюдаются митральная (I–II стадия) и трикуспидальная (I–II стадия) регургитация, легочная регургитация (I стадия), признаки легочной гипертензии (ЛГ) – систолическое давление 40 мм рт. ст., фракция выброса левого желудочка – 67%, аорта не расширена, перикард без особенностей. Данные спирометрии представлены в табл. 1 и на рис. 2.

Рис. 3. КТ ОГК пациентки.



Примечание. Стрелки указывают на АВМ, заполненные контрастным веществом.

Рис. 4. ОФЭКТ легких пациентки.



Анализируя результаты спирометрии, мы пришли к выводу о том, что значительное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) является признаком рестриктивных нарушений, в связи с чем для более точной диагностики выполнена бодиплетизмография, согласно которой ОФВ₁/ФЖЕЛ – 76,8%, снижение ОФВ₁ до 65%. Общая емкость легких – 85%, функциональная остаточная емкость – 125%, остаточный объем легких – 108%. Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide – DLCO), скорректированная по гемоглобину, – 57% долж. Заключение: нарушение диффузионной способности легких средней тяжести, рестриктивные нарушения.

Выявленная ЛГ требовала выполнения КТ ОГК с внутривенным контрастированием. Заключение: прямых признаков тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не выявлено. Округлые структуры нижних долей обоих легких, вероятно, сосудистого генеза (АВМ?). Состояние после эмболизации АВМ в нижней доле слева и резекции S₁₁ справа (рис. 3).

Принимая во внимание наличие дыхательной недостаточности (ДН) 2-й степени и подозрение на АВМ, для оценки перфузионной способности легких, верификации АВМ, их функциональных характеристик проведена однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ) легких (рис. 4). Заключение: скintiграфических данных за дефекты перфузии в легких в настоящее время не получено, признаков ТЭЛА нет. Скinti-признаки ЛГ и шунта справа-налево.

Учитывая неоднократные эпизоды ОНМК в анамнезе, выполнена магнитно-резонансная томография ГМ. Заключение: последствия перенесенных лакунарных инсультов в таламусе справа и в левой доле мозжечка. Магнитно-

резонансные признаки церебральной микроангиопатии (Fazekas 1) на фоне атрофических изменений ГМ. Единичные экстравазаты в больших полушариях мозга и в варолиевом мосту. Проконсультирована врачом-неврологом, рекомендована консультация врача-генетика для дальнейшего решения вопроса о назначении бевацизумаба.

Суммируя полученные данные и отсутствие признаков обострения БА, решено, что причиной ДН является наличие сосудистых аномалий (крупных АВМ) в легких и шунтирования крови справа-налево. Для определения дальнейшей тактики пациентка проконсультирована у эндovasкулярного хирурга. Заключение: в связи с наличием АВМ в легких, являющихся причиной парадоксальных эмболий и, как следствие, ОНМК, показано эндovasкулярное лечение – окклюзия афферентов АВМ легочных артерий. 23 января 2024 г. проведена эмболизация 2 ветвей левой легочной артерии. Месяц спустя, при телефонном разговоре, клинически пациентка не отметила улучшения состояния, выраженность одышки оставалась прежней, а сатурация на атмосферном воздухе – без существенной положительной динамики.

Обсуждение

Ведущим синдромом в клинической картине пациентки является синдром хронической гипоксемии, который проявляется выраженным периферическим акроцианозом, низкой сатурацией кислорода, полицитемическим синдромом. Первоначальной диагностической концепцией развития данной патологии являлась гипотеза ДН вследствие БА, однако согласно данным спирометрии, бодиплетизмографии не выявлены признаки бронхиальной обструкции. Наличие ЛГ по данным ЭхоКГ и одышки при обычной физической нагрузке побудило нас к выполнению КТ ОГК с внутривенным контрастированием. По результатам данного исследования диагноз ТЭЛА не подтвержден, однако выявлены признаки, характерные для АВМ. ОФЭКТ легких внесла ясность в понимание патогенеза хронической гипоксии у нашей пациентки: помимо подтверждения ЛГ выявлены признаки шунта справа-налево. Наличие в анамнезе нескольких ОНМК, осложненных афазией с длительным восстановительным периодом, левосторонним гемипарезом, вестибуло-атактический синдром и высокая вероятность возникновения новых сосудистых катастроф в результате развития тромбов в крупных АВМ легких определили необходимость хирургического лечения. Пациентке выполнена окклюзия афферентов АВМ легочных артерий. Рекомендована консультация врача-генетика для дальнейшего решения вопроса о назначении бевацизумаба с целью стабилизации патологического ангиогенеза.

Заключение

Представленный клинический случай уникален. Особенностью его является то, что пациентка предъявляла жалобы не на носовые кровотечения, которые наблюдаются практически у всех пациентов с НГТ, или на симптомы, которые характерны для железодефицитной анемии, а на обусловленные хронической гипоксией, такие как низкая толерантность к физической нагрузке, одышка при умеренной ходьбе.

Наличие АВМ в разных органах способствует разнообразию клинических симптомов, что во многом затрудняет диагностику НГТ. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по ведению данной категории пациентов. Пациентам с НГТ целесообразно выполнение ЭхоКГ для оценки ЛГ, КТ ОГК с контрастированием для своевременного выявления АВМ как потенциальных источников тромбоэмболических осложнений. Выбор тактики лечения индивидуален и зависит от конкретного случая. Для лечения таких пациентов необходимо привлекать врачей разных специальностей: гематолога, оториноларинголога,

хирурга, невролога, кардиолога, генетика. Таким образом, НГТ является классическим примером патологии, при которой требуется персонализированный и мультидисциплинарный подход.

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: В.И. Подзолков, А.Е. Покровская – разработка концепции статьи, подготовка текста, редактирование статьи, обследование и лечение пациентки; В.С. Иванова, К.Е. Крылова, И.Д. Медведев – обследование, лечение пациентки, подготовка материалов и написание текста статьи; П.В. Лучкина, Ф.Е. Мурзаханова, Д.Д. Герасимова – написание текста статьи. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: V.I. Podzolkov, A.E. Pokrovskaya – development of the concept of the article, preparation of the text, editing the article, examination and treatment of the patient; V.S. Ivanova, K.E. Krylova, I.D. Medvedev – examination, treatment of the patient, preparation of materials and writing the text of the article; P.V. Luchkina, F.E. Murzakhanova, D.D. Gerasimova – writing the text of the article. All authors approved the final version of the publication.

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. Пациентка подписала 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.

Литература/References

- Albiñana V, Cuesta AM, Rojas-P I, et al. Review of Pharmacological Strategies with Repurposed Drugs for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related Bleeding. *J Clin Med.* 2020;9(6):1766. DOI:10.3390/jcm9061766
- Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(11):1217-28. DOI:10.1164/rccm.201407-1254CI
- Rendu M. Epistaxis repetes chez un sujet porteur de petits angiomes cutanes et muqueux. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1886;13:731-3.
- Osler W. On a family form of recurring epistaxis. Associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Johns Hopkins Med J.* 1901;12:333-7.
- Таганов А.В., Тамразова О.Б., Молочков А.В., и др. Современные аспекты болезни Рандю-Ослера-Вебера. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019;98(6):127-33 [Taganov AV, Tamrazova OB, Molochkov AV, et al. Modern aspects of Rendu-Osler-Weber disease. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky.* 2019;98(6):127-33 (in Russian)].
- Ruiz-Llorente L, Gallardo-Vara E, Rossi E, et al. Endoglin and alk1 as therapeutic targets for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(10):933-47. DOI:10.1080/14728222.2017.1365839
- Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010;24(6):203-19. DOI:10.1016/j.blre.2010.07.001
- Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet.* 2006;43(2):97-110. DOI:10.1136/jmg.2005.030833
- Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Соколова Л.В. Болезнь Рандю-Ослера-Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия) с поражением органов дыхания. *Пульмонология.* 2023;33(2):216-24 [Mizernitskiy YuL, Shatokha PA, Sokolova LV. Rendu-Osler-Weber disease (or hereditary hemorrhagic telangiectasia) with respiratory involvement. *Pulmonologiya.* 2023;33(2):216-24 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2023-33-2-216-224

10. Sadick H, Hage J, Goessler U, et al. Does the genotype of HHT patients with mutations of the ENG and ACVRL1 gene correlate to different expression levels of the angiogenic factor VEGF? *Int J Mol Med*. 2008;22(5):575-80.
11. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol*. 1990;95(4):422-7. DOI:10.1111/1523-1747.ep12555569
12. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004;363(9412):852-9. DOI:10.1016/S0140-6736(04)15732-2.
13. van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, et al. Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a transthoracic contrast echocardiography study. *Chest*. 2010;138(4):833-9. DOI:10.1378/chest.09-1849
14. Di Guardo F, Lo Presti V, Costanzo G, et al. Pulmonary Arteriovenous Malformations (PAVMs) and Pregnancy: A Rare Case of Hemothorax and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2019;2019:8165791. DOI:10.1155/2019/8165791
15. Welle CL, Welch BT, Brinjikji W, et al. Abdominal manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 333 patients over 15 years. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(7):2384-31. DOI:10.1007/s00261-019-01976-7
16. Lebrin F, Srun S, Raymond K, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med*. 2010;16(4):420-8. DOI:10.1038/nm.2131
17. Rohrmeier C, Sachs HG, Kuehnel TS. A retrospective analysis of low dose, intranasal injected bevacizumab (Avastin) in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(2):531-6. DOI:10.1007/s00405-011-1721-9
18. Oosting S, Nagengast W, deVries E. More on bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2009;361(9):931. DOI:10.1056/NEJMc091271
19. Riss D, Burian M, Wolf A, et al. Intranasal submucosal bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck*. 2015;37(6):783-7. DOI:10.1002/hed.23655

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.11.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024